

Aus der Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Universitätsklinikum des Saarlandes

Direktor: Univ. - Prof. Dr. med. Norbert Graf



## **Qualitätssicherung der Aminoglykosid-Therapie bei Kindern und Jugendlichen mit onkologischer Therapie während Fieberepisoden**

(Internal audit of treatment with the aminoglycoside Gentamicin in children and adolescents in a pediatric oncology department)

***Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin***

**der Medizinischen Fakultät**

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2019

vorgelegt von: Nadine Oberkircher (geb. Meinck)

geb. am: 11.07.1983 in Hildesheim

## **Inhaltsverzeichnis:**

1. Zusammenfassung .....	S. 3
2. Einleitung .....	S. 6
3. Material und Methodik .....	S. 11
4. Ergebnisse .....	S. 22
5. Diskussion .....	S. 36
6. Literaturverzeichnis .....	S. 61
7. Publikationen/ Dank .....	S. 69

## 1.1 Zusammenfassung

Ein wichtiger Teil der Supportivtherapie in der Kinderonkologie ist die Behandlung von Fieber ohne Fokus bei Chemotherapie-induzierter Granulozytopenie. Die empirische intravenöse Antibiotikatherapie in den ersten 72 Stunden besteht aus einem Betalaktamantibiotikum mit breitem Wirkspektrum (z.B. Piperacillin-Tazobactam). Bei einem Teil der Patienten kommt zusätzlich ein Aminoglykosid zum Einsatz. Gentamicin wird in diesem Zusammenhang einmal täglich verabreicht, weil dies aus pharmakokinetisch-pharmakodynamischen Gründen und wegen der möglicherweise niedrigeren Oto- und Nephrotoxizität vorteilhaft erscheint. Die altersabhängige Gentamicin-Dosis bei kideronkologischen Patienten in einer solchen Behandlungssituation wird unter Experten nach wie vor kontrovers diskutiert.

Ziel dieser prospektiven Studie war es, die einmal täglich, intravenös applizierte Gentamicin-Standarddosierung von 250 mg/m<sup>2</sup> KOF (max. 10 mg/kg; absolut max. 400mg/Tag) anhand von Spitzen- und Talspiegeln zu überprüfen, sowie unerwünschte Nebenwirkungen in Hinblick auf die Nierenfunktion und die Funktion des Innenohrs zu erfassen. Laborchemisch wurden unter anderem Gentamicinspiegel im Serum 1 Stunde und 8 – 10 Stunden nach der 2. Gentamicin-Infusion erfasst. Die Nierenfunktion wurde über die Parameter Kreatinin, Cystatin C, Albumin, alpha-1-Mikroglobulin und die entsprechenden GFR berechnet. Die Ototoxizität wurde mit Hilfe klassischer Verfahren (Tonaudiometrie, Hochfrequenzaudiometrie, Tympanometrie und DPOAE (1-4 kHz)) ermittelt, darüber hinaus kam ein neues, in der HNO-Klinik Homburg entwickeltes Verfahren zur Hochtton-DPOAE-Messung im Frequenzbereich von 9 – 18 kHz zum Einsatz. Über die ausführlichen Ergebnisse der Untersuchungen zur möglichen Ototoxizität wird als eigenes Teilprojekt der Studie separat berichtet.

In einem Zeitraum von 30 Monaten (zwischen Februar 2011 und August 2013) konnten 79 pädiatrisch-onkologisch erkrankte Kinder und Jugendliche in die Studie eingeschlossen werden. Von diesen wurden 32 Patienten mindestens einmal mit Gentamicin behandelt; insgesamt wurden 69 Gentamicin-Behandlungen analysiert. 57 Fälle (83%) wurden nach der gewählten Dosierung von 250 mg/m<sup>2</sup> KOF behandelt, bei 12 Fällen lag eine Dosisabweichung von mehr als 20% vor. Diese Dosisabweichung führte zu einem signifikant niedrigeren medianen Spitzenspiegel, die medianen Talspiegel lagen in beiden Gruppen unterhalb von 2 mg/l. Bei Dosierung nach Standard erreichten 65% aller Fälle einen Spitzenspiegel im Zielbereich (> 10 mg/L), bei niedrigerer Dosierung nur 36%. Kinder unter 6 Jahren erreichten

niedrigere Bergspiegel und lagen nur in 33% der Fälle im Zielbereich, Kinder über 6 Jahren lagen in über 70% der Fälle im Zielbereich.

Auch mit dem neuen, hoch sensitiven Messverfahren konnte keine dem Gentamicin zuzuschreibende klinisch relevante Ototoxizität detektiert werden. In einem Drittel der Fälle zeigten sich in den Nierenfunktionsanalysen möglicherweise mit dem Gentamicin assoziierte, Anzeichen einer milden Tubulotoxizität, die bis auf in einem Fall temporär und spontan reversibel auftraten.

Die hier vorgestellten Ergebnisse bei kideronkologischen Patienten mit Fieber ohne Fokus bestätigen die Notwendigkeit einer vergleichsweise hohen Dosierung des Gentamicins bei tgl. Einmalgabe, wenn eine Spitzenkonzentration von  $> 10 \text{ mg/L}$  erreicht werden soll. Das Drug Monitoring kann zur Anpassung der Dosis im Verlauf hilfreich sein. Hingegen gab es keinen Hinweis auf eine erhöhte Rate oto- oder nephrotoxischer unerwünschter Wirkung bei der Anwendung der hier gewählten Standarddosis, die inzwischen auch in die Leitlinie Diagnostik und Therapie bei Kindern mit onkologischer Grunderkrankung, Fieber und Granulozytopenie (mit febriler Neutropenie) außerhalb der allogenen Stammzelltransplantation aufgenommen wurde (AWMF S2K Leitlinie Registernummer 048/14).

## **1.2 Summary**

In pediatric cancer patients, febrile neutropenia can be a life-threatening adverse event and necessitates timely inpatient empirical intravenous antibiotic therapy. During the first 72 hours, broad-spectrum betalactam antibiotics are commonly used (e.g. Piperacillin-Tazobactam). In individual patients, aminoglycoside antibiotics are recommended as empirical combination. Gentamicin is given once daily, due to pharmacokinetic-pharmacodynamics reasons and since the once daily administration may be associated with less oto- and nephrotoxicity. Most adequate age-related dosing of gentamicin in pediatric cancer patients is still a matter of controversy.

This prospective study investigated peak- and trough levels after once-daily gentamicin at a dose of  $250 \text{ mg/m}^2$  body surface area (BSA) (administered IV in 30 minutes; max.  $10 \text{ mg/kg}$ ; in total, max.  $400 \text{ mg/day}$ ) with. Additionally patients were evaluated for potential aminoglycoside related nephro- and ototoxicity. Gentamicin serum concentrations were

measured 1 hour (target 10-20 mg/L) and 8 – 10 hours (target < 2 mg/L) after the second gentamicin infusion. Renal clearance and tubular function was determined with creatinine, cystatin C, albumin, alpha-1-microglobulin and the estimated GFR. Patients were evaluated for ototoxicity with conventional methods (audiometry, high frequency audiometry, tympanometry and DPOAE (1-4 kHz)) and a high frequency DPOAE 9-18 kHz, which has recently been invented by the otolaryngologists at the University Hospital in Homburg. A detailed report about the results concerning potential ototoxicity will be released separately. During 30 months (February 2011 to August 2013), 79 pediatric cancer patients were eligible, and 32 received at least once gentamicin cycle during febrile neutropenia. In total, 69 gentamicin treatment cycles were analyzed. In 57 (83%) the recommended dose of 250 mg/m<sup>2</sup> BSA was administered. In 12, the attending physicians prescribed less than 200 mg/m<sup>2</sup> BSA. These lower doses led to significantly lower peak levels, meanwhile trough concentrations were below 2 mg/L in both groups. If dosed by standard, 65% reached peak target levels vs. only 36% in the lower dose group, respectively. Children under 6 years achieved lower peak levels; even with standard dosing, they reached the targeted peak in only 33% (children older than 6 years in more than 70%).

Although this study used highly sensitive methods of investigation, no clinical relevant ototoxicity was detected related to gentamicin administration. One-third of all cases showed a mild, possibly gentamicin associated tubulotoxicity, which was temporary and reversible in all except one patient.

This study in pediatric cancer patients with febrile neutropenia with normal renal function reveals that comparatively high doses of gentamicin are necessary to reach peak levels above 10 mg/l. The age depending pharmacokinetic profile of gentamicin necessitates drug monitoring in particular in toddlers. The comparatively high gentamicin dose did not cause clinically relevant oto- or nephrotoxicity. Meanwhile, this dosing recommendation has been included in the national guideline for diagnostic and treatment of fever and neutropenia in children with cancer outside of allogeneic stem cell transplantation (AWMF S2K Registration number 048/14).

## **2. Einleitung**

### **2.1 Hintergrund des empirischen Einsatzes von Aminoglykosiden**

Im Jahr 2012 erkrankten 1685 Kinder unter 15 Jahren an Krebs. Die 15-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit dieser Patientengruppe liegt zurzeit bei 81% (Jahresbericht des Kinderkrebsregisters 2012). Im Vergleich hierzu lag die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit im Zeitraum 1980–1997 bei den unter 15-jährigen noch bei 66%. Ursächlich für diese Verbesserung der Prognose ist eine kontinuierliche Verbesserung der onkologischen Therapie (Chemotherapie, Operation, Strahlentherapie). Die Intensivierung der Chemotherapie hatte jedoch eine ausgeprägtere und länger andauernde Immunsuppression zur Folge, die das Risiko für potentiell lebensbedrohliche Infektionen, vor allem während der Induktionstherapie deutlich erhöht. (BENJAMIN et al., 2002; CASTAGNOLA et al., 2006; CASTAGNOLA et al., 2007; GAUR et al., 2004; GEA-BANACLOCHE et al., 2004; GRIGULL et al., 2003; HAUPT et al., 2001; LEHRNBECHER et al., 1997; NEVILLE et al., 2002) Treten wiederholt schwere Infektionen auf, kann dies eine protokollgerechte Verabreichung der Therapie verhindern. Verlängerte stationäre Aufenthalte, die sowohl für den Patienten, als auch seine Familie eine zusätzliche Belastung bedeuten, sind häufige Konsequenzen dieser Infektionen. Hinzu kommen die zusätzliche Inanspruchnahme der zum Teil knappen stationären Behandlungsplätze und die zusätzlichen Kosten, die eine stationäre Behandlung der Infektion verursacht. (AMMANN, 2004; AMMANN et al., 2005; BIWERSI et al., 2009; LAWS et al., 2005; SIMON, HASAN, 2003) Eine effektive, möglichst nebenwirkungsarme und gleichzeitig ökonomische Behandlung dieser Infektionen ist daher ein wichtiger Faktor der Supportivtherapie onkologisch erkrankter Kinder und Jugendlicher. Erst durch ein gutes klinisches Management infektiöser Komplikationen ist es möglich, eine sehr intensive Induktionstherapie zu verabreichen. Insofern hat die verbesserte Diagnostik und Therapie von Infektionen einen günstigen Einfluss auf die Prognose der Patienten.

Bei etwa der Hälfte der Patienten mit Granulozytopenie und Fieber kann eine klinische oder mikrobiologisch gesicherte Infektion diagnostiziert werden. Dies bedeutet jedoch im Umkehrschluss, dass bei 50-60% der Patienten ein Fieber unklaren Ursprungs (FUO) behandelt wird. In der pädiatrischen Onkologie wird das Ergebnis der vor Beginn der Antibiotikatherapie abgenommenen mikrobiologischen Diagnostik (v.a. Blutkulturen) nicht abgewartet. Vielmehr wird beim fiebernden granulozytopenischen Patienten zeitnah eine

empirische (kalkulierte), intravenöse Therapie eingeleitet (LEHRNBECHER et al., 2012; MECKLER, LINDEMULDER, 2009). Die Auswahl der entsprechenden Antiinfektiva orientiert sich an dem häufig gefundenen Keimspektrum und berücksichtigt zudem bakterielle Infektionserreger, die bei diesen Patienten zu schweren, fulminanten und häufig nicht mehr beherrschbaren Verläufen führen können (z.B. *Pseudomonas aeruginosa* und andere gramnegative bakterielle Pathogene). Unter Berücksichtigung des lokalen Erregers- und Resistenzspektrums (invasive Isolate z.B. aus Blutkulturen) dem Allgemeinzustand des Patienten (Sepsiszeichen und Hinweisen auf eine vorbestehende Besiedlung mit multiresistenten Erregern) wird als initiale empirische Therapie die Kombination z.B. von Piperacillin-Tazobactam mit einem Aminoglykosid eingesetzt. (GOLDSTEIN et al., 2005) Im weiteren Verlauf kann diese Therapie anhand der Ergebnisse der mikrobiologischen Diagnostik modifiziert und eventuell deeskaliert werden (z.B. durch ein Absetzen des Aminoglykosids nach 72 Stunden). Aminoglykoside in der Kombinationstherapie mit Betalactam-Antibiotika bringen vor allem dann einen Behandlungsvorteil, wenn zu Beginn der Infektion die Erregerlast möglichst rasch reduziert werden soll. Hingegen ist der Nutzen einer Aminoglykosidtherapie über einen Zeitrahmen von drei Tagen hinaus umstritten und dann vor allem in der Therapie von Infektionen durch Erregerspezies von Bedeutung, die spezielle (Multi-)Resistenzen aufweisen. (SIMON et al., 2005a)

Nach aktuellen Empfehlungen ist bei Fieber unklaren Ursprungs (ohne Sepsiszeichen, ohne Anhalt für eine fokale Infektionsquelle) eine Monotherapie mit Piperacillin-Tazobactam, Ceftazidim oder Meropenem möglich. Allerdings werden Aminoglykoside von vielen Kinderonkologen immer noch dann als Kombinationspartner in der Initialtherapie verordnet, wenn der Patient eine allein durch Volumengaben behandelbare, vorübergehende Hypotonie bietet, wenn eine fokale Infektion besteht (z.B. perianale Schmerzen und Entzündung), bei ausgeprägter Mukositis (Morphin, parenterale Ernährung) oder wenn der Patient vor weniger als 4 Wochen mit Piperacillin-Tazobactam behandelt wurde. Bei kritisch kranken Patienten wird das Aminoglykosid (zumindest eine Gabe, dann den Kreatinin-Verlauf im Serum beachten) als Kombinationspartner zum Meropenem eingesetzt, um die Wahrscheinlichkeit zu erhöhen, dass mindestens eines von beiden Antibiotika gegen gramnegative Erreger wirksam ist (Meropenem plus Amikacin plus Teicoplanin und ggf. Caspofungin).

## **2.2 In vitro Daten, die für eine Einmalgabe von Aminoglykosiden sprechen**

Aminoglykoside zeigen diverse in vitro Charakteristika, die für den klinischen Gebrauch genutzt werden können, um die Effektivität zu steigern und die Toxizität zu minimieren. So konnte gezeigt werden, dass die bakterizide Wirkung der Aminoglykoside mit dem Spitzenspiegel und seinem Verhältnis zur minimalen Hemmkonzentration des Erregers korreliert. (MOORE et al., 1987) Ein klinisches Ansprechen bei der Mehrzahl der Patienten wurde bei einem Verhältnis von Aminoglykosidkonzentration zu minimaler Hemmkonzentration ( $C_{max} : MIC$ ) von  $\geq 8:1$  erreicht. Als ‚Leitkeim‘ zur Kalkulation des erforderlichen (angestrebten) Spitzenspiegels wird oft *P.aeruginosa* verwendet; liegt die MHK in vitro bei 2 mg/L ergibt sich demnach rechnerisch ein angestrebter Spitzenspiegel für Gentamicin von mindestens 16 mg/l. Spitzenspiegel in diesem Bereich können bei normaler Nierenfunktion und Hydrierung und einer Verabreichung der Tagesdosis in 3 Einzelgaben nicht erreicht werden. Für die Optimierung des bakteriziden Effekts der Aminoglykoside ist daher die einmal tägliche Gabe des Antibiotikums sinnvoll.

Eine weitere Eigenschaft der Aminoglykoside ist der postantibiotische Effekt. In vitro Untersuchungen zeigten, dass nach der ersten Antibiotikagabe das Bakterienwachstum gehemmt blieb, obwohl die Aminoglykosidkonzentration bereits unter die minimale Hemmkonzentration gesunken war. Die Dauer dieses Effekts hing dabei von der maximalen Antibiotikakonzentration (analog zum Spitzenspiegel) und der Bakterienspezies ab. Daikos et al. beschrieben das Problem der adaptiven Resistenz. (DAIKOS et al., 1991) Bakterien, die die initiale Aminoglykosidexposition überlebten, entwickelten eine temporäre Unempfindlichkeit gegenüber weiteren Gaben. Dies beruht auf einer reversiblen Störung der Transportmechanismen, durch die Aminoglykoside ins Zellinnere gelangen. Die adaptive Resistenz begann in vitro innerhalb der ersten 4 Stunden nach erster Antibiotikagabe und endete 8 Stunden nach erster Antibiotikagabe. In vivo könnte ein entsprechender Mechanismus die Wirkung wiederholter Aminoglykosidgaben innerhalb des genannten Zeitraumes beeinträchtigen.

## **2.3 In vivo Daten, die für eine Einmalgabe von Aminoglykosiden sprechen**

Tomlinson et al. (Liverpool, UK) untersuchten in einer Kohortenstudie an 59 Kindern im Alter zwischen 6 Monaten und 16 Jahren die Pharmakokinetik von Gentamicin, das bei febriler



Granulozytopenie in Kombination mit Ceftriaxon verabreicht wurde. (TOMLINSON et al., 1999) Die Dosis des Gentamicins betrug 7mg/kg Körpergewicht (keine Maximaldosis), die Infusionsdauer lag bei 60 min. Nach einer Latenz von 30-60 min wurden Spitzenspiegel (Cmax) zwischen 5,2 und 37,2 mg/l gemessen. Die Autoren halten die Einmalgabe von Gentamicin in diesem klinischen Zusammenhang für effektiv und sicher. Es gab kein Therapieversagen bei Infektionen durch Gentamicin-sensible Erreger.

Hinweis: Die Standardapplikationsdauer für Aminoglykoside beträgt heute 30 min.

Wahrscheinlich sind die dann erreichten Spitzenspiegel im Median noch etwas höher.

Eine klinisch-pharmakologische Forschungsgruppe aus Toronto (CAN) untersuchte die Einmalgabe von Gentamicin bei 23 Kindern und Jugendlichen im Verlauf einer intensiven Chemotherapie. (HO et al., 1995) Ausgehend von einer Zielkonzentration um 20 mg/l wurden für nierengesunde Patienten altersabhängige Dosierungen vorgeschlagen:

- 10,8 +/- 1,8 mg/kg zwischen 1 und 5 Jahren,
- 8,9 +/- 1,1 mg/kg zwischen 6 und 12 Jahren
- 7,9 +/- 1,9 mg/kg ab 13 Jahre.

Am besten ließ sich die Korrelation zwischen Dosis und Lebensalter abbilden, wenn die Dosis auf die Körperoberfläche bezogen wurde (**250 mg/m<sup>2</sup>/Tag**). Zu ganz ähnlichen Ergebnissen kamen Inparajah et al. in einer Studie aus Ontario (CAN), in der 111 pädiatrisch onkologischen Patienten Gentamicin 1 x tgl. verabreicht wurde. (INPARAJAH et al., 2010) In dieser Studie wurde die Konzentration allerdings 2,5-5,5 h nach Gabe gemessen. Durch entsprechende Simulationsmodelle konnte errechnet werden, dass 73% die Zielkonzentration (Cmax) von 20-25 mg/l erreichten, wenn folgende Dosierungen verabreicht wurden:

- 1 bis 5 Jahre, 10,5mg/kg;
- Mädchen ≥ 6 Jahre 9.5mg/kg;
- Jungen ≥ 6 Jahre, 7.5mg/kg.

Hinweis: Die Abnahme des Spiegels 2,5 -5,5 h nach der Gabe misst wahrscheinlich nicht den Spitzenspiegel (besser: 1 h nach Gabe).

Diese Arbeiten und auch die Ergebnisse weiterer Studien (NEWBY et al., 2009) zeigen, dass eine Standarddosis (z.B. ,5mg/kg') nicht ausreicht um bei allen pädiatrisch onkologischen Patienten mit febriler Granulozytopenie ausreichende Spitzenspiegel zu erreichen. 2018

veröffentliche Alsultan et al. die Ergebnisse einer Simulationsstudie, die zeigen konnte, dass bei einem Gentamicin-Zielspiegel mit einer MHK von 2 mg/l, selbst bei Dosierungen von 10 mg/kg nur 52% der pädiatrischen Probanden (zwischen 1 Monat und 12 Jahren) die gewünschten Spitzenspiegel erreichen würden. (ALSULTAN, 2018) Allerdings konnten Fleischhack et al. (FLEISCHHACK et al., 2001) in einer prospektiven Untersuchung von 239 Episoden von febriler Granulozytopenie bei Kindern und Jugendlichen zeigen, dass die tägliche Einmalgabe von 5mg/kg Gentamicin (als Kurzinfusion über 30 min; in Kombination mit Piperacillin-Tazobactam oder Piperacillin-Sulbactam) sicher und effektiv ist.

## **2.4 Hinweise zur klinischen Toxizität von Aminoglykosiden und zum Mechanismus der Toxizität**

Den oben ausgeführten Überlegungen zum Einsatz von Aminoglykosiden als Kombinationspartner in der empirischen Initialtherapie steht in erster Linie die Sorge vor oto- und nephrotoxischen Nebenwirkungen entgegen. Die Toxizität scheint jedoch nicht durch den Spitzenspiegel verursacht, sondern durch die Expositionsdauer. Aminoglykoside akkumulieren nach der glomerulären Filtration in den renalen proximalen Tubuluszellen. (NAGAI, 2014) Die Aufnahme in die Zelle erfolgt vermutlich unter anderem über eine rezeptorvermittelte Endozytose, die einem Sättigungseffekt unterliegt. Eine andauernde Anwesenheit von Aminoglykosiden führt somit zu höheren Konzentrationen in den intrazellulären Lysosomen und somit zu stärkeren nephrotoxischen Effekten. Die Mechanismen der ototoxischen Schädigung sind noch nicht eindeutig geklärt. Auffallend ist jedoch, dass die Zellen der Cochleabasis im Vergleich zu denen der Apex anfälliger sind und ein Haarzelluntergang früher zu beobachten ist, sodass ein ototoxischer Gradient von der Basis zum Apex entsteht. Man vermutet, dass die Aufnahmemechanismen ebenfalls endozytosevermittelt sein könnten. Neue Ergebnisse konnten allerdings auch eine Aufnahme über unselektive Kationenkanäle zeigen. (LEE, 2013)

Auf Grund der oben genannten Argumente hat sich mittlerweile die einmal tägliche Gabe der Aminoglykoside gegenüber der dreimal täglichen Gabe durchgesetzt.

Ziel dieses prospektiven Audits war die Überprüfung der Standarddosierung anhand der Spitzen- und der Talspiegel bei Patienten verschiedener Altersgruppen. Parallel sollten nephro- und ototoxische unerwünschte Wirkungen, insofern sie auftraten, mit verbesserter

Methodik beschrieben werden. Die ausführlichen Ergebnisse der Untersuchungen zur möglichen Ototoxizität der Aminoglykosid-Therapie werden als eigenes Teilprojekt dieser Studie separat beschrieben.

### **3. Material und Methoden**

#### **3.1.1 Studienkollektiv**

In das prospektive Qualitätssicherungsprojekt sollten möglichst alle immunsupprimierten, pädiatrisch onkologischen Patienten eingeschlossen werden, die in der Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie aufgrund eines Infektionsverdachtes (Fieber unklaren Ursprungs) oder einer klinisch oder mikrobiologisch gesicherten Infektion intravenös mit Antibiotika behandelt werden.

Das schriftliche Einverständnis zumindest eines sorgeberechtigten Elternteils nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung über Inhalte und Zielsetzung des Qualitätssicherungsprojekts war Grundvoraussetzung für die anonymisierte Datenerfassung und wissenschaftliche Auswertung. Die Patienten und ihre Angehörigen werden bereits zu Beginn der stationären Behandlung (unmittelbar nach Erstdiagnose bzw. nach Diagnose des Rezidivs) über das Qualitätssicherungsprojekt aufgeklärt, so dass die Entscheidung für oder gegen eine Teilnahme ohne Zeitnot getroffen werden kann. Patienten, die nicht an dieser Studie teilnahmen, erhielten exakt die gleiche Behandlung und hatten daher keine Nachteile. Ihre Daten konnten jedoch nicht in die studienspezifische Datenbank eingegeben und ausgewertet werden.

Ausgeschlossen wurden die Patienten, bei denen das Einverständnis zumindest eines sorgeberechtigten Elternteils oder des Patienten fehlte, wenn dessen Einverständnis nach Good-Clinical-Practice (GCP) Kriterien vorliegen muss. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Patienten mit vorbestehender Niereninsuffizienz (z.B. persistierende Erhöhung des Serum-Kreatininwertes über das Zweifache des altersentsprechenden oberen Referenzwertes, Kreatininclearance  $< 70 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ) und/oder vorbestehender Hörminderung Grad 2 oder höher nach den Kriterien der National Cancer Institute Common Toxicity (NCI CTCAE) Kriterien (KNIGHT et al., 2007). Ein weiterer Ausschluss von der Studie erfolgte bei anamnestisch bekannter Unverträglichkeit von Aminoglykosid-Antibiotika.

### **3.1.2 prospektive Dokumentation**

Die Patienten erhielten eine Identifikationsnummer, so dass die Dateneingabe, Speicherung und Auswertung im Dokumentationswerkzeug der Studie ausschließlich mit anonymisierten Daten erfolgte. Dabei wurde das Lebensalter in Monaten und Jahren zugrunde gelegt, das sich aus dem Alter bei stationärer Aufnahme ergab.

### **3.1.3 Einteilung des Patientenkollektivs in Risikogruppen**

Da für bestimmte Patientengruppen ein erhöhtes Risiko insbesondere einer Therapie-induzierten Ototoxizität besteht (VAN AS, 2016), wurden die Patienten verschiedenen Gruppen zugeordnet:

- A Chemotherapie ohne Platinderivate, ohne Radiotherapie des ZNS
- B Chemotherapie mit Platinderivaten, ohne Radiotherapie des ZNS
  - B1. – mit Cisplatin-haltiger Chemotherapie
  - B2. – mit Carboplatin-haltiger Chemotherapie
- C Chemotherapie und Radiotherapie des ZNS, keine Platinderivate.
- D Chemotherapie und Radiotherapie des ZNS mit Platinderivaten
  - D1. – mit Cisplatin-haltiger Chemotherapie
  - D2. – mit Carboplatin-haltiger Chemotherapie
- E Chemotherapie mit Ifosfamid

Eine weitere Stratifizierung der Patienten erfolgte nach folgenden Kriterien

- Aminoglykosidtherapie im Rahmen der Behandlung von Fieberepisoden;
- Patienten mit Ausscheidungsstörungen und wiederholt erforderlichem Einsatz von Schleifendiuretika, wie z.B. Furosemid
- Patienten mit Intensivbehandlung (Organversagen) bei Sepsis (GOLDSTEIN et al., 2005).

Darüber hinaus wurden folgende weitere Risikofaktoren in der Anamnese erhoben (AMMANN et al., 2010; AMMANN et al., 2003, 2004; MACHER et al., 2010)

- ALL-Rezidiv, AML, Hochrisiko NHL, Neuroblastom Stadium IV oder anderer solider Tumor mit Knochenmarksbeteiligung
- Granulozytopenie (und Dauer der Granulozytopenie vor der Infektion)
- Anämie

- Thrombozytopenie
- Vorbehandlung mit antibakteriellen Chemotherapeutika
- Vorhandensein eines dauerhaft implantierten zentralen Venenkatheters
- Mukositis WHO  $\geq$  °III (intravenöse Analgesie mit Morphin erforderlich) (ALLEN et al., 2010; BLIJLEVEN, 2005; TOMLINSON et al., 2008; TUNKEL, SEPKOWITZ, 2002)
- Perianale Entzündung (LEHRNBECHER et al., 2002)
- Parenterale Ernährung
- Operative Eingriffe in den letzten 10 Tagen
- Zustand nach allogener Knochenmarktransplantation mit anhaltender Immunsuppression
- Graft-versus-Host-Erkrankung ( $\geq$  Grad III)
- Vorbehandlung mit G-CSF (FOX et al., 2009)

#### **3.1.4 Stammdaten**

- Alter in Monaten
- Geschlecht
- Gewicht bei Aufnahme
- Datum des Beginns der intensiven immunsuppressiven Therapie
- Aufnahmedatum, Entlassdatum (Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus)
- Tumordiagnose
- Diagnosedatum der Tumorerkrankung
- Name des Studienprotokolls
- Schädelbestrahlung ja/nein – kumulative Strahlenexpositionsdosis Innenohr
- Abdomenbestrahlung ja/nein – kumulative Strahlenexpositionsdosis Niere
- Platintherapie ja/nein – Anzahl Zyklen – Einzeldosen – kumulative Dosen
- Nieren-OP (z.B. Wilmstumor)

#### **3.2.1. Klinische Parameter**

##### **3.2.1.1. Klinische Parameter bei Aufnahme:**

- Temperatur (°C)
- Allgemeinzustand (gut – reduziert – stark reduziert)

- Atemfrequenz (Atemzüge/min), Sauerstoffsättigung (Pulsoxymetrie; in % bei Raumluft)
- Blutdruck (RRsyst, RRdiast, MAD in mmHg)
- Zusätzliche Sepsiszeichen: Oligo- / Anurie (Nierenversagen), Katecholaminbedarf (Kreislaufversagen), disseminierte intravaskuläre Gerinnungsstörung (DIC), neurologische Sepsissymptome (z.B. Krampfanfall, Agitiertheit, Somnolenz)
- Die Sepsis wird nach den pädiatrischen Konsensusdefinitionen von Goldstein et al. (GOLDSTEIN et al., 2005) klassifiziert.

### **3.2.1.2. Laborparameter bei Aufnahme<sup>1</sup>**

- EDTA: Blutbild mit Differentialblutbild
- Li-Heparin: Natrium, Kalium, Kreatinin, Harnstoff, Cystatin C, Gesamteiweiß, AST, ALT, γGT, CRP, Laktat
- Urinstatus (Streifentest, bei auffälligen Befunden: Mikroskopie, Kammerzählung)
- Blutkulturen, Urinkulturen, Wundabstriche, Punktate (siehe 3.2.2.)

### **3.2.1.3. Verlaufsparemeter**

- Antibiotikatherapie (welche, Dauer in Tagen)
- Aminoglykosid-Spitzenpiegel (1 h) nach Einmalgabe
- Aminoglykosid-Talspiegel (8-10 h) nach Einmalgabe
- Therapie mit anderen potentiell nephrotoxischen Arzneimitteln (Ja/Nein, welche, Dauer in Tagen)
- Dauer des stationären Aufenthaltes
- Intensivtherapie Ja/Nein
- und ggfls. Liegedauer auf Intensiv, Beatmungsdauer, Katecholamine (Ja/Nein)
- Tod (unabhängig von oder ursächlich bedingt durch die akute Infektion Ja/Nein)
- Monitoring auf Tubulotoxizität (renale Albuminausscheidung und Rückresorption, α1-Mikroglobulin-Clearance)

---

<sup>1</sup> Das Gesamtspektrum der untersuchten Parameter richtet sich nicht nach dieser Studie, sondern wird durch die behandelnden Ärztinnen und Ärzte individuell festgelegt.

### 3.2.2 Gewinnung klinischer Proben

Die klinischen Materialien zur Labordiagnostik (Blutbild, klinische Chemie inklusive Nierenfunktionsparameter) sowie die Erregerdiagnostik, wurden im Rahmen der klinischen Routineversorgung gewonnen und prozessiert.

Lediglich die Aminoglykosid-Spiegel (ein Spitzenspiegel und ein Talspiegel) waren studienspezifische Blutentnahmen, die zur Qualitätssicherung zusätzlich abgenommen wurden. Die hierfür erforderliche Blutmenge lag bei maximal 1ml pro Spiegel und fiel daher im Verhältnis zu den ansonsten im Rahmen der Routineversorgung notwendigen Blutentnahmen nicht ins Gewicht. In der Regel wurden alle Blutproben ohne schmerzhaftes Prozedur aus dem dauerhaft implantierten Gefäßkatheter (vom Typ Broviac oder Port) entnommen. Der Katheter wurde vor und nach der Blutentnahme mit 10 ml steriler Kochsalzlösung gespült.

Die Gewinnung der Urinproben zur Analyse der tubulotoxischen Parameter erfolgte mittels Spontanurinproben.

**Blutkulturen (aerob und anaerob)<sup>2</sup>** (ADAMKIEWICZ, 2010; BEUTEL, SIMON, 2005; GAUR et al., 2003a; GAUR et al., 2005; GAUR et al., 2004; GAUR et al., 2003b; LAWS et al., 2005; SCHEINEMANN et al., 2010)

Die Entnahme der Blutkulturen erfolgte analog der oben erwähnten Blutproben bei jedem Patienten mit Infektionsverdacht unabhängig vom Studieneinschluss.

**Urinkultur, Stuhlkulturen, Lumbalpunktion (Liquordiagnostik) usw.**

Die Entnahme zusätzlicher Proben zur gezielten, lokalisationspezifischen Erregerdiagnostik erfolgte nach klinischer Indikation unabhängig vom Studieneinschluss.

### 3.2.3 Mikrobiologische Diagnostiken

Die mikrobiologische Diagnostik wird am Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene

– Institute für Infektionsmedizin (Direktor: Prof. Dr. med. Mathias Herrmann) am Universitätsklinikum Homburg durchgeführt. Es kommen standardisierte Methoden der Erregeranzucht (ISENBERG, 2004; MURRAY et al., 2003) und der *in vitro* Testung (Antibiogramm und E-Test) zur Anwendung (DEUTSCHES INSTITUT FÜR NORMUNG (DIN),

---

<sup>2</sup> Spezielle Medien für den schnellen Nachweis von *Candida* spp. werden nur bei begründetem Verdacht auf eine invasive Pilzinfektion eingesetzt, da *Candida* spp. auch in der aeroben Blutkultur wachsen.

2006; EUROPEAN COMMITTEE ON ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY TESTING (EUCAST), 2010). Mit Erregernachweis, differenziert bis auf Speziesebene, sowie einer in vitro MHK der Erreger für Gentamicin bzw. in vitro Resistenz für Gentamicin.

### **3.2.4 Dosierung und Spiegelbestimmung von Gentamicin nach Einmalgabe**

Die eingesetzte Dosis des Gentamicins betrug 1 x tgl. 250mg/m<sup>2</sup> KOF (max. 10 mg/kg).

Es wurde ein Spitzenspiegel (Cmax) 1 h nach Ende der Infusion und ein Talspiegel 8 – 10 h nach Ende der Infusion bestimmt (etablierte Routinemethoden im Zentrallabor des Universitätsklinikums Homburg; Gentamicin: Fluoreszenzpolarisations-Immunoassay, FPIA).

Der Spitzenspiegel von Gentamicin sollte über 10 mg/l, der Talspiegel unter 2 mg/l liegen.

Ggfls. erfolgte eine Dosisanpassung oder eine Verlängerung des Intervalls zwischen den Einzelgaben nach individueller Entscheidungsfindung durch die behandelnden Kinderonkologen, zu deren Team auch ein pädiatrischer Infektiologe (AS) gehört.

### **3.2.5. Nierenfunktionstestung**

Alle Patienten erhielten vor Beginn der Chemotherapie zusätzlich zur Bestimmung des Kreatinins und des Cystatins C im Serum (bzw. im Lithium Heparinplasma) eine szintigraphische Nierenfunktionsuntersuchung mit seitengetrennter Auswertung (Routineprogramm im Rahmen der initialen Staginguntersuchungen unabhängig von dieser Studie). Die Tubulusfunktion wurde vor Beginn der Therapie und im Verlauf durch eine Urinuntersuchung auf Albumin, sowie durch die Bestimmung der  $\alpha$ 1-Mikroglobulinclearance bestimmt.

### **3.2.6. Pädaudiologie (inklusive experimentelle Audiologie)**

In einer separaten Veröffentlichung werden die ototoxischen Aspekte der hier in der Studie durchgeführten Aminoglykosidtherapie analysiert. Eine ausführliche Beschreibung der Methodik erfolgt im Rahmen dieser Veröffentlichung. Allgemein kam neben den „klassischen“ Untersuchungsverfahren (Reintonaudiometrie, Hochfrequenz-Audiometrie, Tympanometrie, DPOAE), das in der HNO-Klinik Homburg entwickelte Diagnoseverfahren zur Anwendung, welches mit Hilfe eines innovativen Signalverarbeitungs-Algorithmus die Messung von Hochton-DPOAE bis 18 kHz ermöglicht. (HECKER et al., 2011)

Die Definition der Ototoxizität erfolgte nach CTCAE

National Cancer Institute: Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0.



Publish Date: August 9, 2006

[https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf)

“Hearing impaired

Zusätzlich wird eine Einteilung der Ototoxizität nach Chang et al. 2010 durchgeführt.

(CHANG, CHINOSORN VATANA, 2010)

### **3.3.1. Definitionen**

#### **3.3.1.1. Definition Fieber**

- A) Oral oder rektal gemessene Temperatur über 38,5°C für mehr als 4 Stunden oder einmal über 39°C.
- B) Oral oder rektal gemessene Temperatur über 38,0°C bei einem Patienten während oder kurz nach einer systemischen Therapie mit Steroiden.

#### **3.3.1.2. Definition Granulozytopenie**

Anzahl der neutrophilen Granulozyten  $< 0,5 \times 10^9/L$  ( $< 500/\mu l$ ) oder fallende Leukozytenzahlen unter  $1 \times 10^9/l$  ( $< 1000/\mu l$ ) ohne verfügbares Differentialblutbild.

#### **3.3.1.3. Definition Fieber unklaren Ursprungs**

Fieber mit Infektionsverdacht, das nicht durch andere Ursachen erklärt werden kann und bei dem es weder klinisch noch mikrobiologisch gesicherte Hinweise auf einen Erreger oder einen Infektionsfokus gibt.

#### **3.3.1.4. Definition der erfassten Infektionen mit Erregernachweis**

Die Definitionen der Infektionen mit Erregernachweis entsprechen den in der prospektiven Oncoped Surveillance-Studie etablierten Definitionen. (SIMON, 1999; SIMON et al., 2008a; SIMON et al., 2008b; SIMON et al., 2007; SIMON et al., 2006a; SIMON et al., 2005b; SIMON et al., 2000; SIMON et al., 2006b)

### **3.4 Labormethoden**

#### **3.4.1 Erfassung der glomerulären Filtrationsleistung (GFR)**

Die traditionelle Messung der Nierenfunktion erfolgt in der Regel über eine indirekte Ermittlung der glomerulären Filtrationsleistung mittels endogener Biomarker, wie Kreatinin. Kreatinin wird vom Glomerulum frei filtriert und im gesunden Tubulussystem nicht

rückresorbiert jedoch teilweise sezerniert (HARMON, 2009; PASALA, 2017). Mit Hilfe von Alters- und Geschlechtsabhängigen Formeln kann die GFR geschätzt werden. Bei Kindern unter 18 Jahren wurde lange Zeit zur Abschätzung der GFR die Schwartz Formel verwendet. (HARMON, 2009) Hier wird mit Hilfe der aktuellen Körpergröße in cm, einer altersabhängigen Konstante und einem Serum-Kreatininwert in mg/dl eine glomeruläre Filtrationsrate berechnet. ( $eGFR \text{ in ml/min/1,73m}^2 = \text{Größe des Kindes [cm]} \times k / \text{Serumkreatinin [mg/dl]}$ ; k: < 2 Jahre 0,45; 2 – 12 Jahre 0,55; weibliche Jugendliche 0,55;männliche Jugendliche 0,70) (SCHWARTZ et al., 1976)

Diese 1976 publizierte Formel hat sich in der klinischen Praxis bewährt, sie kann jedoch bei bestimmten klinischen Befundkonstellationen (z.B. bei vorbestehend eingeschränkter GFR oder bei sehr niedrigem Serum Kreatinin infolge einer Kachexie oder aus anderen Gründen reduzierten Muskelmasse) zu einer Überschätzung der GFR führen. (KREUZER, 2016) Auch der Wechsel von der Jaffé-Methode zur enzymatischen Bestimmung des Serumkreatinins schränkt die Aussagekraft der Formel ein (STAPLES et al., 2010). 2009 wurde daher die Formel aktualisiert und um weitere Parameter wie Geschlecht, Cystatin C und Harnstoff im Serum ergänzt (SCHWARTZ, 2009). Die neue Formel wurde jedoch bei Kindern mit chronischer Nierenerkrankung entwickelt und es ist nach wie vor unklar, ob die Ergebnisse auf das gesamte pädiatrische Patientenkollektiv übertragen werden können (STAPLES et al., 2010). Darüber hinaus erfassten wir im Rahmen dieses Forschungsprojekts zwar das Cystatin C, nicht jedoch die Konzentration des Harnstoffs im Serum und im Zentrallabor des Universitätsklinikums Homburg wird das Serumkreatinin auch heute noch mit der Jaffé-Methode bestimmt. Daher nutzten wir in dieser Untersuchung die eGFR nach der „alten“ Schwartz Formel.

Neben dem Problem einer zusätzlichen tubulären Sekretion des Kreatinins, konnten andere Forschungsgruppen weitere Probleme bei der Ermittlung der GFR über Kreatinin zeigen.

Die Forschungsgruppe um Brenner et al. beschrieb bereits 1996 das Phänomen der glomerulären Hyperfiltration. Sie konnten in tierexperimentellen Studien zeigen, dass bei Verlust oder Schäden einzelner Nephrone, die verbliebenen Nephrone sich anpassen und die auf das einzelne Nephron bezogene glomeruläre Filtrationsleistung gesteigert werden kann. Dieser temporär begrenzte Kompensationseffekt hat zur Folge, dass die GFR eine Zeitlang scheinbar unverändert bleibt, da ein Kreatininanstieg nicht unmittelbar messbar ist

(BRENNER, 1996) Eine glomeruläre Hyperfiltration ist auch bei verschiedenen Erkrankungen messbar, bei denen hämodynamische Veränderungen durch zum Beispiel intrarenale Vasodilatationen auftreten. Hierzu zählen unter anderem auch noch nicht chemotherapeutisch behandelte Krebserkrankungen. (HELAL, 2012; PASALA, 2017). Aus Studien bei Erwachsenen ist bekannt, dass häufig erst unterhalb einer Kreatininclearance von 70 ml/min/1,73m<sup>2</sup> ein signifikanter Anstieg des Serumkreatinins messbar ist (STABUC, 2000). Auf Basis dieser Überlegungen reichte uns eine Schätzung der eGFR allein nicht aus, da hierbei keine Rückschlüsse auf die tubuläre Funktion der Niere gezogen werden können und man befürchten muss, dass eine eventuelle Niereninsuffizienz zu spät erkannt wird.

Um jedoch eine entsprechende Vergleichbarkeit mit anderen Studien herstellen zu können, entschieden wir uns die klassischen Parameter wie das Serumkreatinin und die eGFR weiterhin zu ermitteln um die neuen pRIFLE Kriterien anwenden zu können.

### **3.4.2 Cystatin C**

Cystatin C ist ein Cystein-Protease-Inhibitor mit einem Molekulargewicht von 13 kDa, das von allen kernhaltigen Zellen produziert wird. (ABRAHAMSON, 1990; GRUBB, 1992; STABUC, 2000) Cystatin C wird auf Grund der geringen Größe ausschließlich glomerulär filtriert, tubulär rückresorbiert und in den proximalen Tubuluszellen vollständig abgebaut. (JACOBSSON, 1995; STABUC, 2000) Die Serumkonzentration des Cystatin C korreliert daher hauptsächlich mit der glomerulären Filtrationsleistung der Nieren. (NEWMAN, 1995; STABUC, 2000) Anders als das Kreatinin wird das Cystatin C in seiner Produktionsrate vermutlich nicht durch äußere Faktoren wie Diät, Muskelmasse, Infektionen oder Entzündungsprozesse beeinflusst. (PASALA, 2017) Im ersten Lebensjahr sind die Ergebnisse für das Cystatin C sehr variabel, so dass es bei Säuglingen nur bedingt zur Abschätzung der GFR genutzt werden kann. (KREUZER, 2016)

Das Cystatin C wurde in unserem Zentrallabor mit Hilfe der Turbidimetrie, sowie einem delipidiertem Humanserum, mit rekombinantem Human-Cystatin C aus Lithium-Heparin Blut bestimmt. Die Berechnung der Cystatin C-GFR erfolgt mit Hilfe der Cystatin C-Plasmakonzentration und des Patientenalters nach der CKD-EPI Formel.

### **3.4.3 tubulotoxische Marker**

Als tubulotoxischen Marker wählten wir das Alpha-1-Mikroglobulin und das Albumin, beide wurden in Spontanurinproben gemessen. Alpha-1-Mikroglobulin ist ein glomerulär frei

filtriertes niedermolekulares Glykoprotein (33 kD), das im proximalen Tubulus mit Hilfe des Megalin-Komplexes rückresorbiert wird. (ANTOINE, 2010; CHRISTENSEN, 2001; MCWILLIAM, 2016) Bei einem tubulären Schaden kommt es somit zu einer verringerten Rückresorption des Alpha-1-Mikroglobulins und damit zu einem Anstieg im Endharn. (KENT, 2014) Die Bestimmung des Alpha-1-Mikroglobulins erfolgte im Zentrallabor der Universitätsklinik Homburg aus Spontanurinproben mit Hilfe des turbidimetrischen Immunoassays.

Ein weiterer in unserer Studie gemessener tubulotoxischer Parameter im Spontanurin war das Albumin. Albumin ist ein negativ geladenes, relativ großes Polypeptid (ca. 66 kDa), das auf Grund seiner Ladung und Größe die glomerulären Kapillarwände nur schlecht passieren kann. Das dennoch filtrierte Albumin wird ähnlich dem Alpha-1-Mikroglobulin am proximalen Tubulus über Megalin und Cubulin Komplexe mittels Endozytose in die Zellen aufgenommen. Eine Mikroalbuminurie (Albuminausscheidung zwischen 30 und 300 mg/d) kann somit hinweisend auf einen Schaden des Glomerulums sein, aber in begrenztem Maße auch eine verringerte tubuläre Funktion anzeigen. Eine exakte Bestimmung der Albuminausscheidung ist nur durch eine konsequente 24h Urin-Messung möglich, da bei einer quantitativen Messung aus dem Spontanurin das Resultat stark vom Urinvolumen und der abgenommenen Tageszeit abhängig ist (WALLNER, 2013). Die 24-Stunden Sammelharnmessung ist jedoch insbesondere bei Säuglingen und Kleinkindern eine im klinischen Alltag wenig praktikable Methode. Daher haben wir auch das Albumin im Spontanurin gemessen. Die Bestimmung erfolgte über das Zentrallabor mittels Immunnephelometrie.

Insgesamt sind jedoch beide Parameter (Albumin, wie Alpha-1-Mikroglobulin) keine reinen tubulotoxischen Parameter. Sie reflektieren beide sowohl Schäden am Glomerulum, als auch am Tubulussystem. Bei einer Abnahme der glomerulären Filtrationsrate kommt es zum Beispiel zum Anstieg der Plasmakonzentration und damit zu einer Hyperfiltration der Proteine in die Restnephronen, was auf Grund von Überschreitungen der Resorptionskapazitäten ebenfalls in einer erhöhten Ausscheidung über den Urin resultieren kann. (BONVENTRE, 2010; MCWILLIAM, 2016)

### 3.5 Hinweise zur statistischen Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Instituts für medizinische Biometrie, Epidemiologie und medizinischen Informatik der Universitätsklinik des Saarlandes.

Mit Hilfe des SPSS-PC Programms wurden deskriptive Werte zum Vergleich kategorischer (Anzahl und Anteil in %) und numerischer Variablen (Median, Interquartilenabstand 25.-75. Perzentile) berechnet. Beim quantitativen Vergleich zweier unverbundener Gruppen wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet (als Beispiel: Vergleich der Berg- und Talspiegel der einzelnen Chemotherapeutika-Gruppen). Beim quantitativen Vergleich von mehr als zwei unverbundenen Gruppen wurde der Kruskal-Wallis-Test gewählt (als Beispiel: Vergleich der Berg- und Talspiegel über verschiedene Altersgruppen hinweg). Die qualitative Berechnung der Werte zweier unverbundener Gruppen erfolgte mit dem exakten Test von Fisher (als Beispiel: Anzahl der Bergspiegel im Zielbereich)

Als signifikant galten 2-seitige p-Werte ab  $p \leq 0,05$ .

## 4. Ergebnisse

Im folgenden Kapitel werden zunächst die Basisdaten der in die Studie eingeschlossenen Patienten beschrieben und anschließend die Ergebnisse der Gentamicin-Spiegelbestimmungen erläutert. Dabei werden im Einzelnen Ergebnisse für verschiedene Dosiskategorien und verschiedene Altersgruppen dargestellt. Die Befunde bei Patienten mit Platin- oder Ifosfamidhaltiger Chemotherapie werden erläutert. Außerdem werden die Ergebnisse für das Serum Kreatinin und Cystatin C im Verlauf, sowie für die im Urin bestimmten Parameter betrachtet, die ggf. auf eine Tubulotoxizität hinweisen. Deren Bestimmung diente dem Ziel, einen möglicherweise vorhanden Einfluss der Aminoglykosid-Behandlung auf die Nierenfunktion bei den in die Studie eingeschlossenen Patienten zu ermitteln. Abschließend werden sieben Verläufe mit auffälligen tubulotoxischen Parametern genauer beschrieben.

### 4.1 Beschreibung des Studienkollektivs

In einem Zeitraum von 2 ½ Jahren (30 Monaten) wurden von Februar 2011 bis August 2013 79 pädiatrisch-onkologische Patienten eingeschlossen, mit einem medianen Alter von 9 Jahren (25.-75. Perzentile, 4-14 Jahre). Hiervon waren 32 Patienten weiblich (41%) und 47 Patienten männlich (59%). Von allen Patienten zeigten 42 (53%) im Beobachtungszeitraum mindestens eine fieberhafte Infektion.

Bei 32 Patienten (41%) wurde zur Therapie der Infektion mindestens einmal Gentamicin eingesetzt (13 weiblich, 19 männlich). Das mediane Alter der mit Gentamicin behandelten Patienten lag bei 8 Jahren (25.-75. Perzentile, 5-13 Jahre). Die Grunderkrankungen verteilten sich wie in Tabelle 1 abgebildet.

**Tabelle 1** Grunderkrankung der (mind. einmal) mit Gentamicin behandelten Patienten

Grunderkrankung	Gesamtzahl n = 32	
	Anzahl	Anteil (%)
ALL	12	38
AML	3	9
Non Hodgkin Lymphom	1	3
Solider Tumor außerhalb des ZNS	3	9
ZNS Tumor	11	34
MDS / SAA / FA	2	6
Status Rezidiv	7	22

MDS = myelodysplastisches Syndrom

SAA = schwere aplastische Anämie FA = Fanconi Anämie

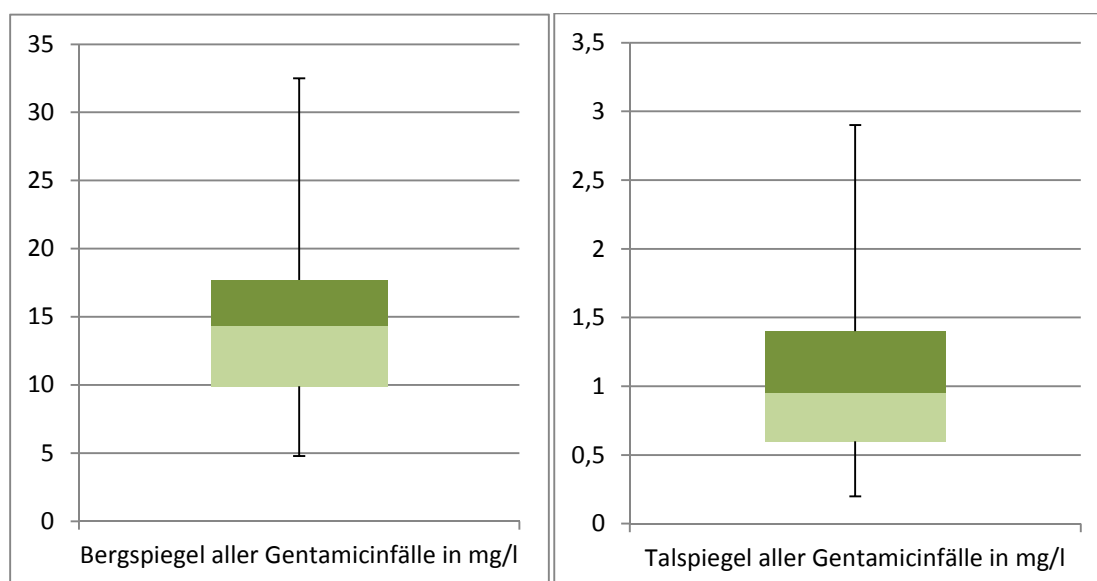
Bei 32 Kindern und Jugendlichen konnten insgesamt 69 Verläufe („Fälle“) einer Gentamicin-Behandlung bei Granulozytopenie genauer analysiert werden. In 57 Fällen (83%) konnte die Gentamicin-Dosis nach den Vorgaben des Studienprotokolls gegeben werden. In 12 Fällen (17%) lag die letztendlich verordnete Dosis aufgrund individualmedizinischer Abwägungen der behandelnden Ärzte mehr als 20% unter der vereinbarten Standarddosis.

Die Gentamicin-Standarddosis des Studienprotokolls berechnete sich nach der Körperoberfläche (250 mg pro m<sup>2</sup>, mit einer maximalen Dosis von 10 mg/kg bzw. 400 mg absolut). Da die Eliminationsgeschwindigkeit und das Verteilungsvolumen des Gentamicins vom Lebensalter abhängt, wurden in der Analyse des Weiteren drei Altersgruppen unterschieden: Bei den 57 nach Protokoll dosierten Fällen, lag das Alter in 11 Fällen unter 6 Jahren, in 27 Fällen zwischen 6 und 12 Jahren und in 19 Fällen über 12 Jahren.

#### 4.2 Ergebnisse der Gentamicin Spiegelbestimmung

Betrachtet man alle 69 Fälle der mit Gentamicin behandelten Patienten, so ergibt sich ein medianer Bergspiegel von 14 mg/l (25.-75. Perzentile, 10-18 mg/l), sowie ein medianer Talspiegel von 0,95 mg/l (25.-75. Perzentile, 0,6-1,4 mg/l). (s. Abbildung 1)

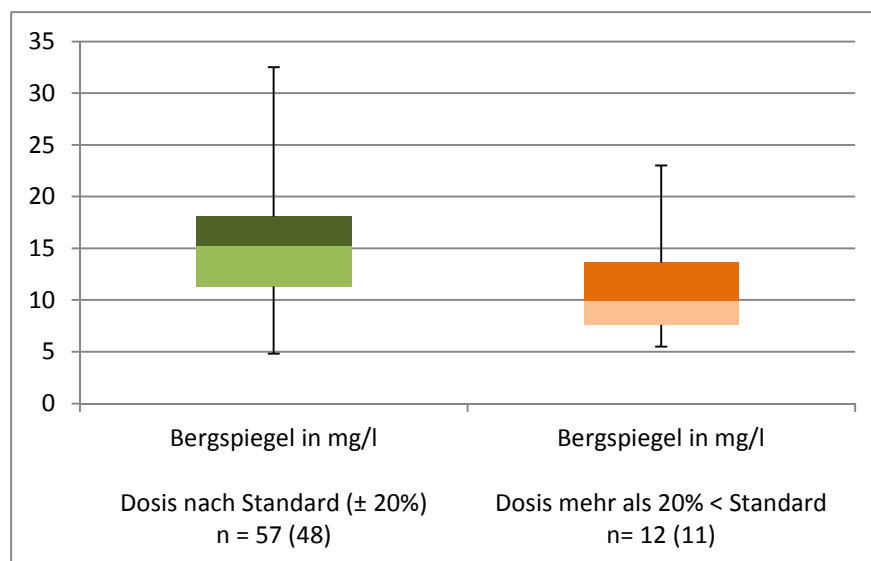
**Abbildung 1** Gentamicin Berg- und Talspiegel (alle Patienten bzw. Behandlungsfälle)



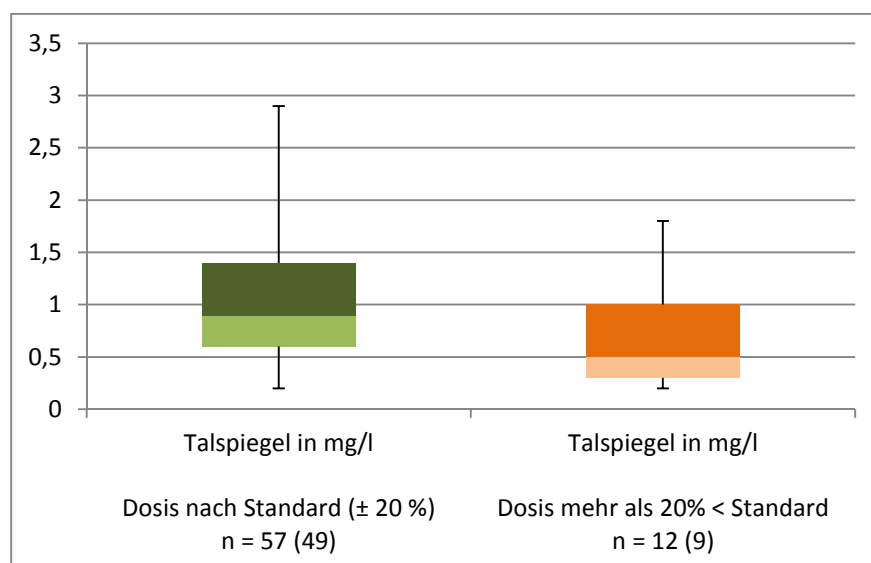
Bei isolierter Betrachtung der 57 nach Standard dosierten Fälle ergibt sich ein medianer Bergspiegel von 15 mg/l (IQR 11-18 mg/l) und ein medianer Talspiegel von 0,9 mg/l (IQR 0,6-1,4 mg/l).

Im Vergleich hierzu erreichte die Gruppe mit einer Dosisabweichung von mehr als 20% (n=12 Fälle) unterhalb des vereinbarten Standards lediglich einen medianen Bergspiegel von 10 mg/l (25.-75. Perzentile, 7,6-13,6 mg/l); der mediane Talspiegel lag in dieser Gruppe bei 0,5 mg/l (25.-75. Perzentile, 0,3-1 mg/l). (s. Abbildung 2)

**Abbildung 2** Gentamicin Berg- und Talspiegel (Standarddosierung vs. >20% Abweichung)



Berechnung mit Mann-Whitney-U-Test; p-Wert 0,039



Berechnung mit Mann-Whitney-U-Test; p-Wert 0,178

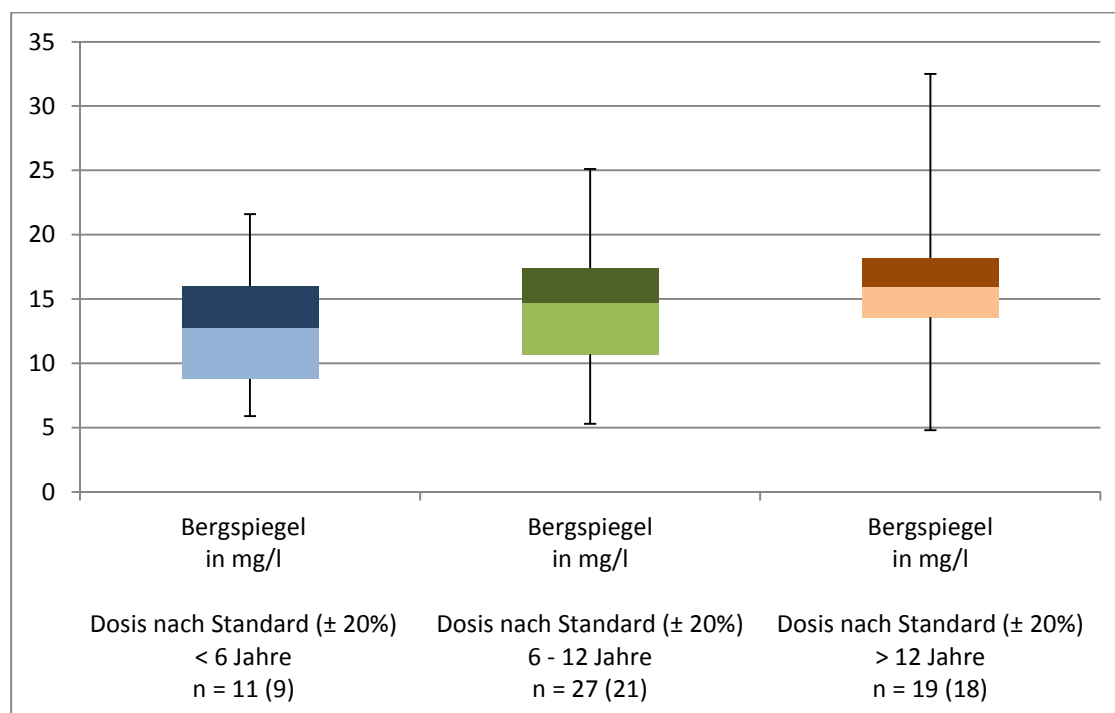


Bei der Aufteilung der mit der Standarddosis behandelten Fälle auf die einzelnen Altersgruppen fällt ein tendenzieller Anstieg des Bergspiegels mit zunehmendem Alter (bzw. ein niedrigerer Bergspiegel bei den Kindern < 6 Jahre) auf.

Die Gruppe der <6 Jährigen erreichte einen medianen Bergspiegel von 13 mg/l (25.-75. Perzentile, 9-16 mg/l); der mediane Talspiegel lag bei 0,8 mg/l (25.-75. Perzentile, 0,2-1,1 mg/l).

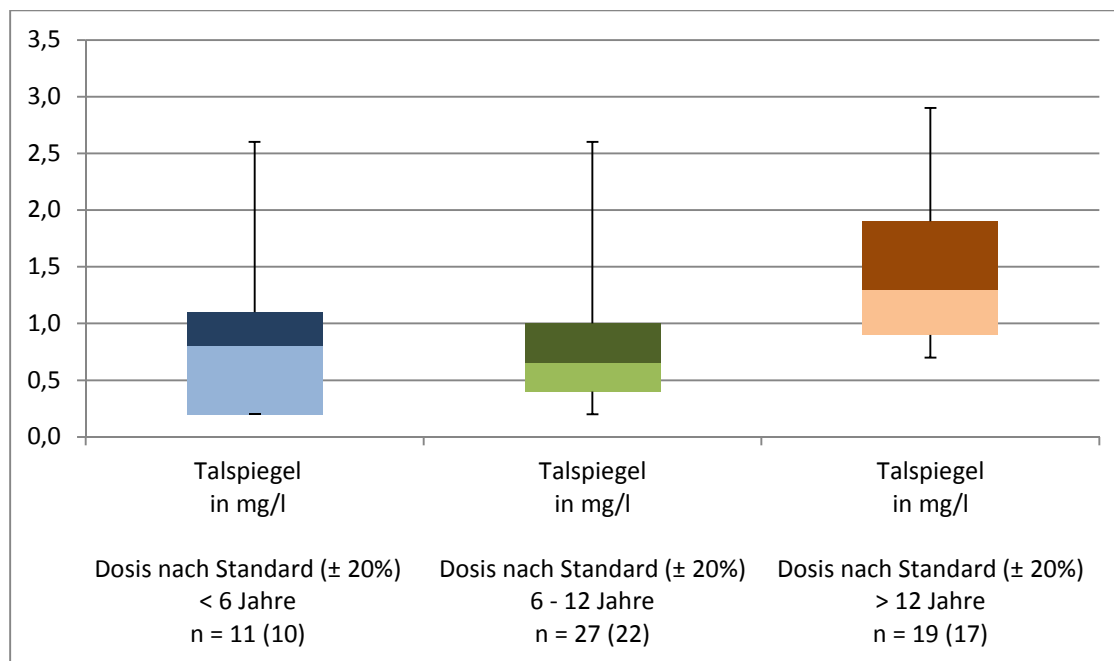
Hingegen lag der mediane Bergspiegel der Gruppe von 6 – 12 Jahren bei 15 mg/l (25.-75. Perzentile, 11-17 mg/l) und der Talspiegel lag bei 0,7 mg/l (25.-75. Perzentile, 0,4-1 mg/l). In der Gruppe der >12 Jährigen lag der mediane Bergspiegel bei 16 mg/l (25.-75. Perzentile, 14-18 mg/l) und der mediane Talspiegel bei 1,3 mg/l (25.-75. Perzentile, 0,9-1,9 mg/l). (s. Abbildung 3 und 4)

**Abbildung 3** Gentamicin Bergspiegel in Abhängigkeit vom Lebensalter



Berechnung mit Kruskal-Wallis-Test; p-Wert 0,410

**Abbildung 4** Gentamicin Talspiegel in Abhängigkeit vom Lebensalter



Berechnung mit Kruskal-Wallis-Test; p-Wert 0,008

**Tabelle 2** Anteil der Fälle mit einem Gentamicin Bergspiegel im Zielbereich

Gruppe (Fälle)	Anteil im Zielbereich (10-20 mg/L) in %
Alle n=69 (35)	59 %
Dosiert nach Protokoll n=57 (31)	65 % (p-Wert 0,102)
Mind. 20% Abweichung von der Standarddosierung n=12 (4)	36 % (p-Wert 0,102)
Alter < 6 Jahre n=11 (3)	33 % (p-Wert 0,140)
Alter 6 – 12 Jahre n=27 (15)	71 % (p-Wert 0,140)
Alter > 12 Jahre n=19 (13)	72 % (p-Wert 0,140)

Demnach waren der mediane Bergspiegel und der Anteil der Fälle mit einem Bergspiegel im angestrebten Zielbereich bei den nach Protokoll dosierten Gentamicin-Behandlungszyklen höher. Obwohl sich auch bei protokollgerechter Dosis tendenzielle Unterschiede zwischen den Altersgruppen darstellten und – wie zu erwarten – die Bergspiegel bei den Kindern < 6 Jahre am niedrigsten ausfielen, lagen sie (mit Ausnahme der < 6 Jahre alten Kinder) dennoch bei der Mehrzahl der Kinder und Jugendlichen im angestrebten Zielbereich.

In 7 von 69 Fällen wurden 8-10 Stunden nach der 2. Gentamicin-Gabe erhöhte Talspiegel (> 2mg/l) gemessen. In drei Fällen wurde die Dosierung des Gentamicins unverändert weitergegeben, in einem Fall liegen keine konkreten Informationen zu Dosisveränderungen vor und in drei Fällen wurde die Gentamicin-Dosis modifiziert. Im ersten Fall konnte in der Blutkultur ein resistenter Keim nachgewiesen werden, woraufhin das Gentamicin abgesetzt wurde. Im zweiten und dritten Fall wurde auf Grund der erhöhten Talspiegel die Gentamicin-Dosis reduziert und der Talspiegel im Verlauf erneut kontrolliert. In beiden Fällen lag der zweite Talspiegel im Normbereich.

#### **4.3 Gentamicin und Chemotherapie (Platinderivate, Ifosfamid)**

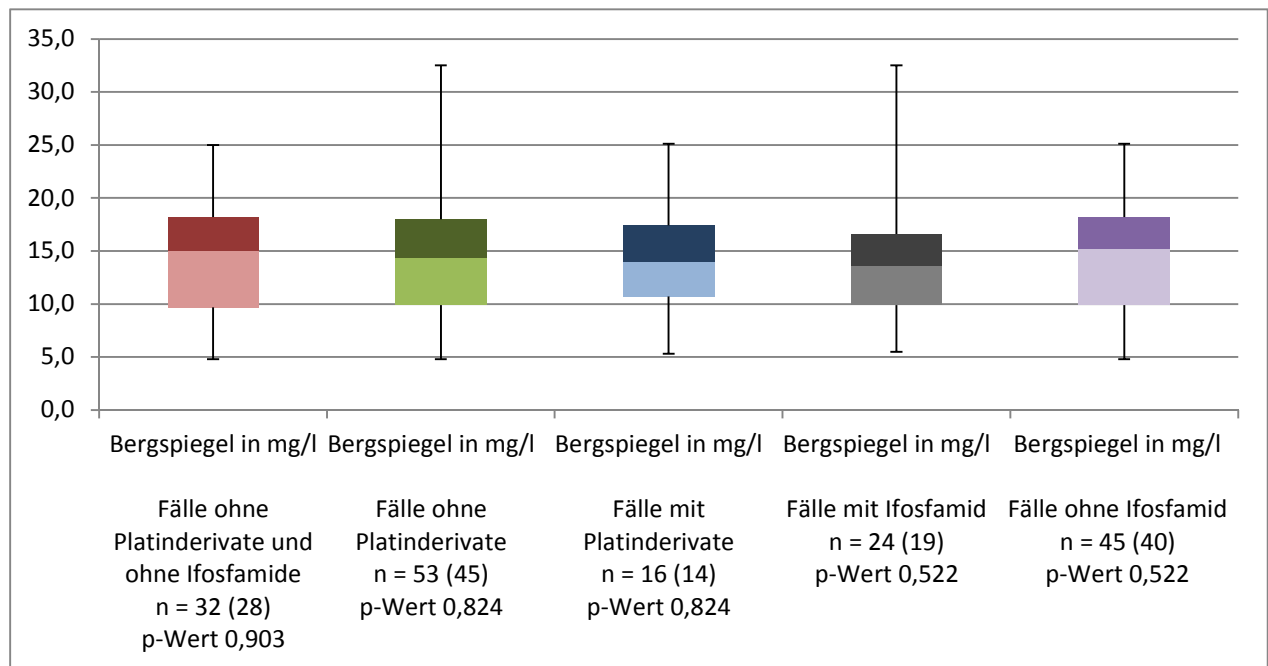
Von den 69 mit Gentamicin behandelten Fällen wurden in 32 Fällen (46%) keine Zytostatika aus der Gruppe der Platinderivate (Ototoxizität und Tubulotoxizität) oder Ifosfamid (Tubulotoxizität) verabreicht. In 37 Fällen (54%) wurde entweder ein Platinderivat (Carboplatin oder Cisplatin), Ifosfamid sowie in einigen Fällen auch beides gegeben.

Es ließen sich daher unterscheiden:

- 16 mit Platinderivaten behandelte Fälle von 53 Fällen ohne Platinderivate
- 24 Fälle mit Ifosfamid-Behandlung von 45 Fällen ohne Ifosfamid-Behandlung.

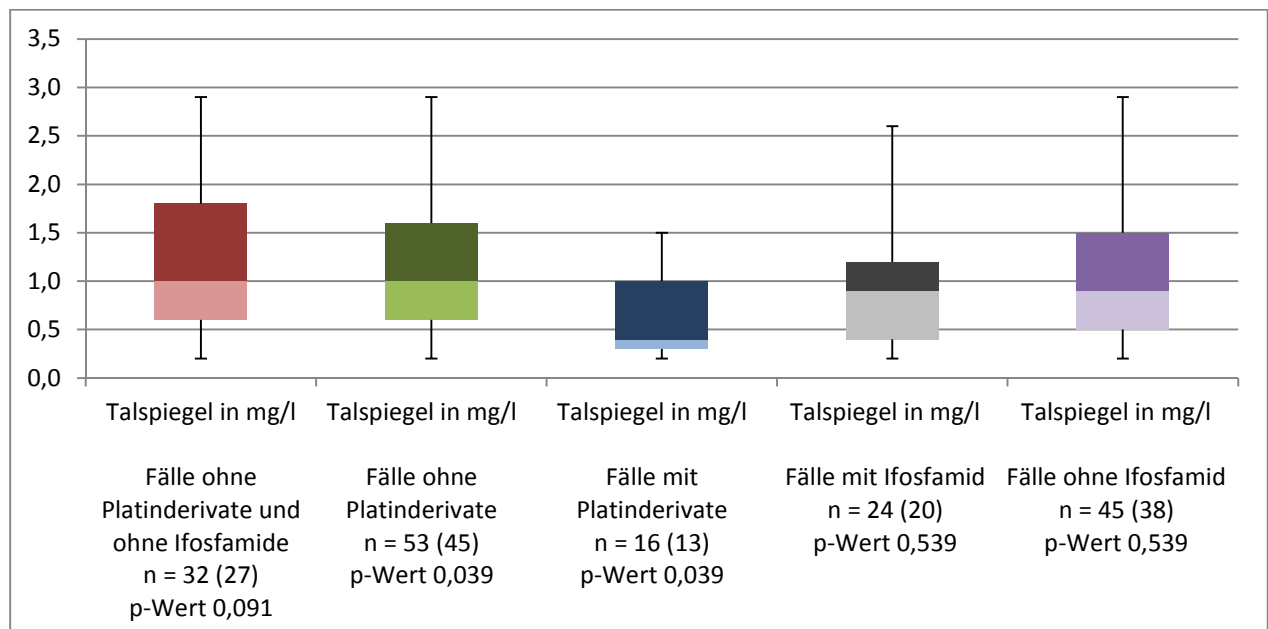
Die Ergebnisse der Gentamicin- Berg- und Talspiegel für diese unterschiedlichen Gruppen sind in Abbildung 5 und Abbildung 6 dargestellt.

**Abbildung 5** Gentamicin Bergspiegel in Abhängigkeit von der begleitenden Behandlung mit bestimmten Zytostatika



Berechnung mit Mann-Whitney-U-Test

**Abbildung 6** Gentamicin Talspiegel in Abhängigkeit von der begleitenden Behandlung mit bestimmten Zytostatika



Berechnung mit Mann-Whitney-U-Test

Einziger signifikanter Unterschied im Vergleich der einzelnen Gruppen zeigte sich beim Vergleich der Talspiegel zwischen Platinbehandelten Patienten und Patienten ohne

Platinderivate. In der Gruppe mit Platinderivate behandelten Patienten lagen die Talspiegel signifikant niedriger. Die Bedeutung dieser Ergebnisse ist jedoch unklar. Weitere signifikante Einflüsse der Vorbehandlung mit Platinderivaten oder Ifosfamid auf die untersuchten pharmakokinetischen Parameter *Bergspiegel* und *Talspiegel* bei kideronkologischen Patienten konnten nicht gefunden werden.

#### **4.4 Ergebnisse der laborchemischen Nierenfunktionsparameter**

##### **4.4.1 Ergebnisse für das Kreatinin und das Cystatin C im Serum**

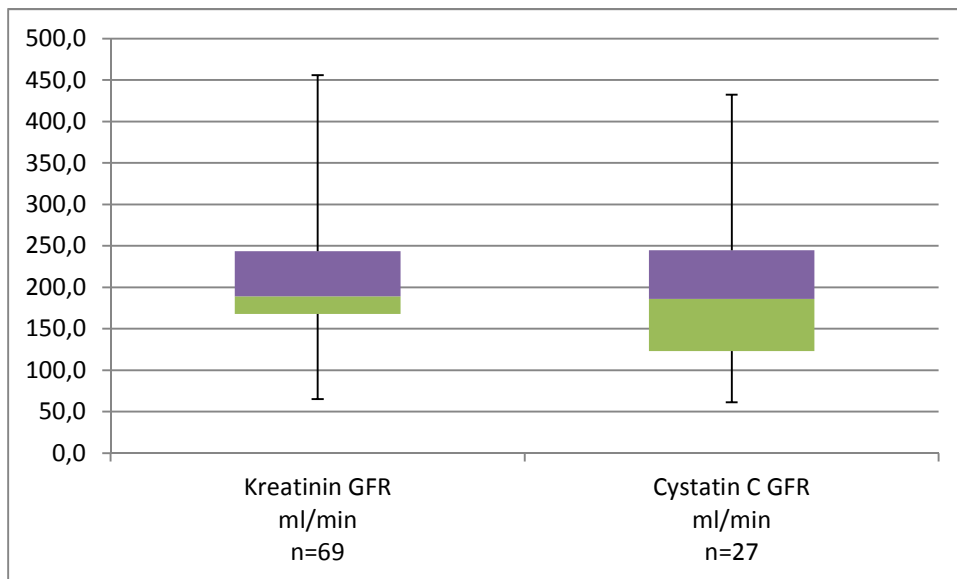
In allen 69 Fällen einer Behandlung mit Gentamicin wurde das Serumkreatinin bestimmt und nach der Schwartz Formel die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) rechnerisch ermittelt. In 27 dieser Fälle wurde zeitgleich das Cystatin C im Plasma bestimmt und die Cystatin C GFR ermittelt. Es konnte kein signifikanter Unterschied im Median der Kreatinin-GFR bzw. Cystatin C-GFR gefunden werden.

Der mediane Kreatininwert lag bei 0,4 mg/dl (25.-75. Perzentile, 0,3 – 0,5 mg/dl), der mediane Cystatin C Wert lag bei 0,8 mg/l (25.-75. Perzentile, 0,6 – 0,9 mg/l). Die über das Serumkreatinin kalkulierte GFR lag im Median bei 189 ml/min (25.-75. Perzentile, 168 – 244 ml/min) ermittelt mittels Cystatin C im Median bei 185,9 ml/min (25.-75. Perzentile, 123 – 245 ml/min).

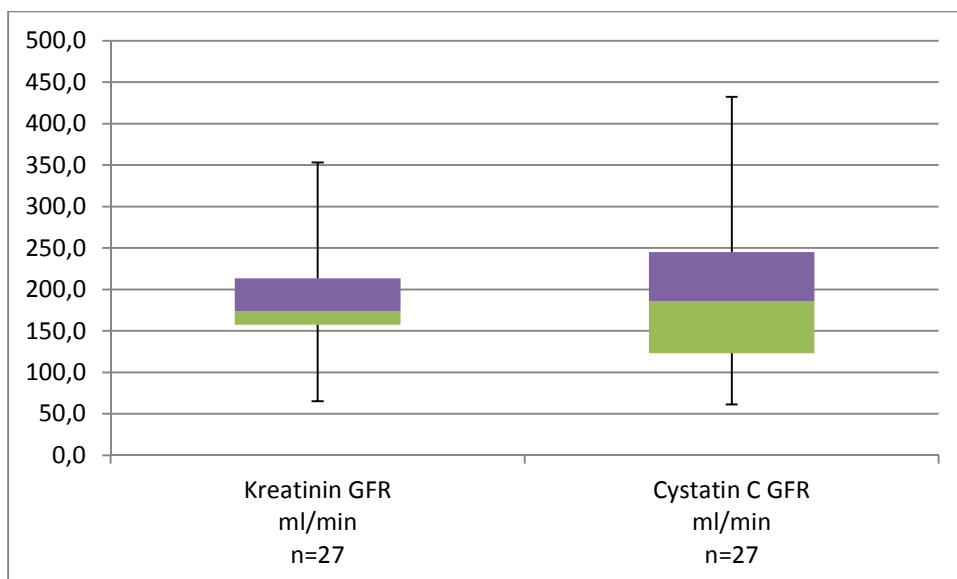
**Tabelle 3 Übersicht zu den Nierenfunktionsparametern**

	Kreatinin in mg/dl n = 69 Fälle	Krea-GFR in ml/min n = 69 Fälle	Cystatin C in mg/l n = 27 Fälle	CysC-GFR in ml/min n = 27 Fälle
Median	0,4	189	0,8	186
25.-75. Perzentile	0,3 - 0,5	168 - 244	0,6 – 0,9	123 - 245

**Abbildung 7** Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) kalkuliert anhand des Serum Kreatinins oder des Cystatin C



**Abbildung 8** Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) kalkuliert anhand des Serum Kreatinins oder des Cystatin C (hier: 27 Fälle, bei denen eine zeitgleiche Bestimmung erfolgte)



Wilcoxon-Vorzeichenrangtest bei verbundenen Stichproben; p-Wert 0,943

Fünf Cystatin C Werte lagen außerhalb des Referenzbereiches (über 0,95 mg/l); in zwei dieser Fälle lag auch das Serumkreatinin oberhalb der Altersnorm. In einem weiteren Fall war das Serumkreatinin erhöht, das Cystatin C jedoch im Normbereich.

Das Serumkreatinin lag somit im zeitlichen Kontext (zu Beginn) der Gentamicin-Gabe in 4% der Fälle und das Cystatin C in 19% der Fälle oberhalb der Altersnorm.

Bei insgesamt 69 Behandlungszyklen mit Gentamicin („Fällen“) lag nur in zwei Fällen eine unter 90 ml/min reduzierte GFR vor. Eine klinisch relevante Reduktion der glomerulären Filtrationsrate konnte demnach in diesem kideronkologischen Patientenkollektiv nicht festgestellt werden. Die Einzelanalysen des Cystatin C zeigten häufiger grenzwertig erhöhte Werte mit rechnerisch noch normaler GFR. Die Bedeutung dieses Phänomens ist unklar.

Im Rahmen der vorbereitenden Untersuchungen für die Chemotherapie wurde bei der Mehrzahl unserer Studienpatienten eine nuklearmedizinische Untersuchung (seitengetrennte MAG3 Clearance mittels Szintigraphie) durchgeführt. Bei den 32 Patienten, die im Therapieverlauf mindestens einmal Gentamicin erhielten, wurden bei 27 Patienten initial eine MAG3 Clearance ermittelt. Bei 2 von 27 prospektiv eingeschlossenen Patienten (7,4%) lag die MAG3 Clearance mehr als 20% unter dem altersentsprechenden Normbereich.

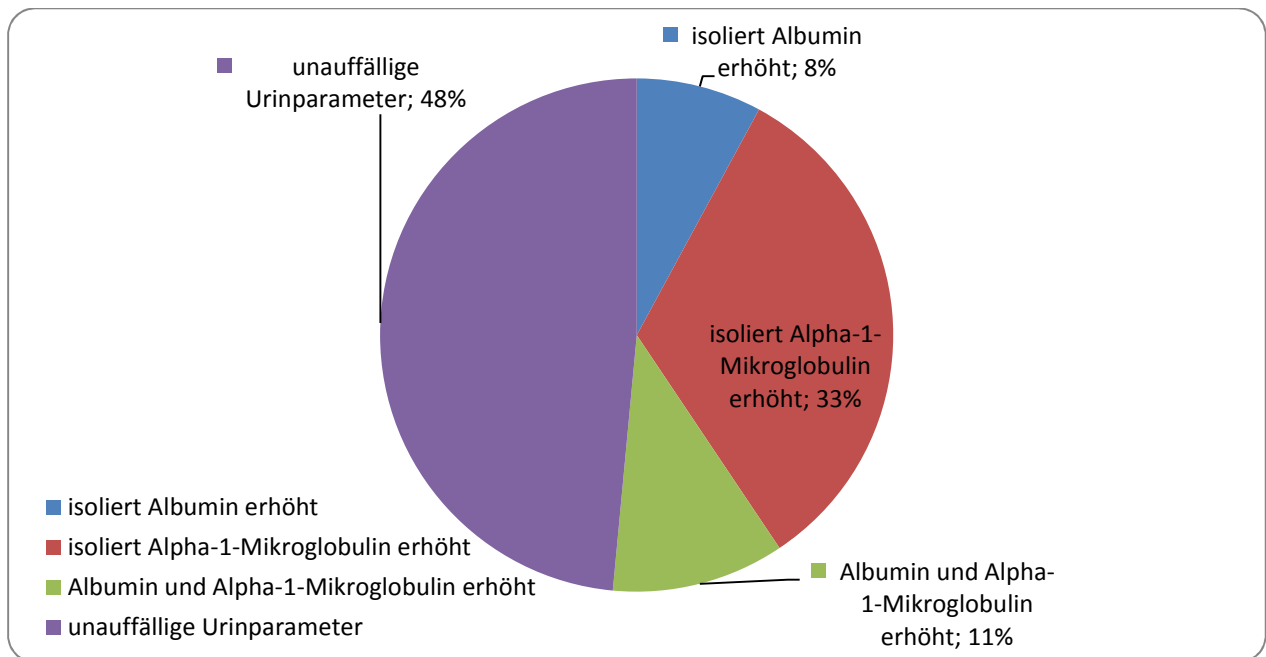
#### **4.4.2 Ergebnisse der tubulotoxischen Parameter**

Zur etwaigen Feststellung einer Gentamicin-induzierten Tubulotoxizität sollten bei allen in die Studie eingeschlossenen Patienten zusätzlich bei Aufnahme und nach jedem Gentamicin-Zyklus die tubulotoxischen Parameter wie Albumin und Alpha-1-Mikroglobulin untersucht werden. Bei 21 Patienten konnte ein vollständiger Datensatz bestehend aus initialer Nierenfunktionsszintigraphie, Albumin und Alpha-1-Mikroglobulin im Urin ermittelt werden. (insgesamt 89 vollständige Messzeitpunkte).

Die zu verschiedenen Zeitpunkten abgenommenen Urinparameter wurden mit den Ergebnissen vor Chemotherapie verglichen. Bei 2 Patienten war die MAG3 Nierenfunktionsszintigraphie schon initial reduziert (siehe oben); diese Patienten erfüllten die Einschlusskriterien der Studie nicht und wurden deshalb in dieser Analyse ausgeschlossen. Somit konnten letztendlich 76 vollständige Datensätze bei 19 Patienten mit normaler initialer Nierenfunktionsszintigraphie dokumentiert werden.

In 6 Messungen (8%) zeigte sich im Verlauf im Urin eine isolierte Albuminurie. Bei 25 Messungen (33%) wurde ein isolierter Anstieg der Alpha-1-Mikroglobulin Ausscheidung im Urin detektiert. In 8 Messungen (11%) waren beide Parameter als Hinweis auf eine Tubulotoxizität erhöht. So zeigten 37 der Messungen im Verlauf der Chemotherapie (48%) keine Veränderung der tubulotoxischen Parameter. (siehe Abbildung 9)

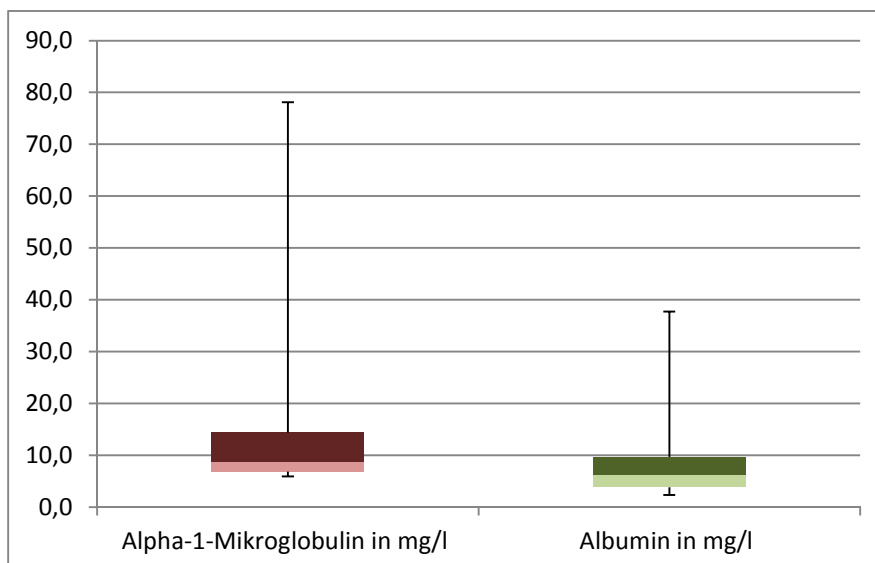
**Abbildung 9** Übersicht zu den Parametern der 76 analysierten Spontanurin-Datensätze



Von allen entsprechenden Messungen erfolgten 23 (30%) bei 16 Patienten in zeitlichem Zusammenhang zu Gentamicin-Gaben (22 Messungen nach dem ersten Talspiegel oder im weiteren Verlauf, d.h. mindestens 32 Stunden nach der ersten Gentamicin-Gabe).

Der mediane Alpha-1-Mikroglobulinwert lag bei 8,6 mg/l (25.-75.Perzentile, 6,9-14,4 mg/l), der mediane Albuminwert lag bei 6,3 mg/l (25.-75.Perzentile, 3,8-9,7 mg/l) (s. Abbildung 10), stets innerhalb der Normwerte (Alpha-1-Mikroglobulin < 12 mg/l, Albumin < 30 mg/l).

**Abbildung 10** Alpha-1-Mikroglobulin und Albumin im Urin innerhalb von 48h nach Gentamicin-Gabe (23 Messungen bei 16 Patienten)





Insgesamt lagen 6 Alpha-1-Mikroglobulin-Messungen (26%) oberhalb der Norm und bei zwei Messungen (9%) lag eine erhöhte Albumin-Ausscheidung im Urin vor.

#### 4.5 Patienten mit pathologischen tubulotoxischen Parametern (Albumin > 30 mg/l, Alpha-1-Mikroglobulin > 12 mg/l) im Verlauf

**Tabelle 4** Patienten mit erhöhten tubulotoxischen Parametern

N o	m / w	Alter	Grunderkrankung	Infektion	Chemotherapie	Sonstiges
1	m	8J.	ALL mit c-myc Rearrangement	Pos. BK, Fieber, Granulozytopenie	Ifo 4 Wochen zuvor	Reduzierte MAG3-Clearance Doppelanlage der rechten Niere, V.a. ALL Befall der linken Niere
2	m	14J.	MDS	Harnwegsinfektion		
3	w	14J.	Osteosarkom	Mukositis, Aplasie	Cisplatin 9 Tage zuvor	
4	w	4J.	ALL	V.a. Sepsis/ resp. Infektion		
5	m	5J.	Anaplastisches Astrozytom	Granulozytopenie, Abdomenschmerz rechts	Cyclophosphamid 1 Woche zuvor	
6	m	11J.	Osteosarkom	Fieber ohne Fokus, Aplasie	Ifo 5 Tage zuvor	

Der erste Patient war ein 8 jähriger Junger mit einer sehr seltenen Form der akuten lymphoblastischen Leukämie (mit TEL/AML1 und c-myc Rearrangement), der wegen Fieber bei Granulozytopenie aufgenommen wurde. Dieser Patient erhielt eine Therapie, die aus Elementen des AIOP BFM 2009 Protokolls und des Protokolls zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit hochmalignen Lymphomen zusammengestellt war. Im Verlauf konnte aus den vor Beginn der Antibiotikatherapie abgenommenen Blutkulturen eine Blutstrominfektion (BSI) diagnostiziert werden. Die letzte Chemotherapie mit Cytarabin und Etoposid lag zwei Wochen zurück, die letzte Ifosfamid-Gabe erfolgte einen Monat zuvor. Bereits vor der ersten Chemotherapie war die Nierenfunktionsszintigraphie auffällig. Sonographisch und kernspintomographisch wurde eine Doppelanlage der rechten Niere

ohne Perfusionsausfälle festgestellt. Es bestand zudem der Verdacht auf einen Befall der linken Niere durch die Leukämie. In einer vorangegangenen Untersuchung (9 Tage nach einer vorausgegangenen Gentamicin-Behandlung) fanden sich jedoch Normalwerte für Alpha-1-Mikroglobulin und Albumin im Urin. In der 1. Kontrolle direkt nach der Gentamicin-Therapie war das Alpha-1-Mikroglobulin im Urin erhöht. Fünf Tage später normalisierten sich diese Befunde.

Im zweiten und dritten Fall handelt es sich um einen 14 jährigen Jungen mit Myelodysplastischen Syndrom (MDS), der bei einer fieberhaften Harnwegsinfektion auf die Initialtherapie mit Ampicillin + Sulbactam keine Besserung zeigte. Direkt nach der Gentamicin-Gabe war die Ausscheidung von Alpha-1-Mikroglobulin im Urin erhöht; zwei Wochen später waren diese Werte in einer Verlaufskontrolle rückläufig, aber noch erhöht; zusätzlich kam es zu einem Anstieg des Albumins im Urin in den pathologischen Bereich. Eine aktuelle Kontrolle drei Jahre nach Erstdiagnose (Tumornachsorge) zeigte eine normwertige Urinausscheidung von Alpha-1-Mikroglobulin und Albumin.

Im vierten Fall handelt es sich um ein 14-jähriges Mädchen mit Osteosarkom, das 9 Tage nach einer Cisplatin-Chemotherapie Fieber bei Granulozytopenie entwickelte und zusätzlich eine hochgradige Mukositis (Notwendigkeit einer Morphininfusion) aufwies. Vor der Gentamicin-Behandlung zeigte sie noch unauffällige tubulotoxische Parameter, direkt nach der Behandlung einen Anstieg des Alpha-1-Mikroglobulins in den pathologischen Bereich und fünf Tage nach der Behandlung wieder normalisierte Werte.

Im fünften Fall handelt es sich um ein 14-jähriges Mädchen mit akuter lymphoblastischer Leukämie, die zum Zeitpunkt der Erstvorstellung klinische Sepsiszeichen, Zeichen eines respiratorischen Infekts und erhöhte laborchemische Entzündungsparameter hatte. Bei der initialen Urinanalyse (vor der Gentamicin-Behandlung) wurde eine erhöhte Albumin- und Alpha-1-Mikroglobulinausscheidung gemessen. Die Albuminwerte im Urin normalisierten sich 6 Tage nach der Behandlung mit Gentamicin, die Ausscheidung des Alpha-1-Mikroglobulins über den Urin blieb jedoch weiterhin erhöht. In einer Urinanalyse 2 ½ Jahre später wurden normale Werte für Albumin und Alpha-1-Mikroglobulin gemessen.

Im sechsten Fall handelt es sich um einen 5 jährigen Jungen mit anaplastischen Astrozytom, der im Verlauf einer Granulozytopenie einen laborchemischen Anstieg der

Entzündungsparameter und Schmerzen im Abdomen entwickelte. Eine Chemotherapie mit Carboplatin oder Ifosfamid erfolgte zuvor nicht, der erste Chemotherapieblock mit Cyclophosphamid und Vincristin lag eine Woche zurück. In der Urinanalyse unmittelbar vor und nach der Gentamicin-Behandlung zeigte er unauffällige Werte. 10 Tage nach der Behandlung kam es zu einem diskreten Anstieg des Alpha-1-Mikroglobulins. Innerhalb von zwei Monaten normalisierten sich diese Werte wieder.

Im einzigen Fall mit isolierter pathologischer Albuminurie nach Gentamicin-Behandlung handelt es sich um einen 11 jährigen Jungen mit Osteosarkom, der im Rahmen von Fieber bei Granulozytopenie Gentamicin erhielt. Die letzte Ifosfamid-Gabe lag 5 Tage zurück, die Albuminwerte direkt nach Ifosfamid und vor der Gentamicin-Gabe lagen noch im Normbereich, das Alpha-1-Mikroglobulin zeigte jedoch erhöhte Werte. Neun Tage nach der Gentamicin-Behandlung zeigte der Patient eine isolierte Albuminerhöhung im Urin. Auch in weiteren Analysen drei Jahre später wurden erhöhte Albuminwerte im Urin (im Sinne einer Mikroalbuminurie) gefunden. Der geringe zeitliche Abstand zwischen der Ifosfamid-Gabe und der Gentamicin-Gabe macht in diesem Fall eine kausale Zuordnung schwierig.

Bei 6 von 16 Patienten (38%), bei denen im zeitlichen Kontext zur Gentamicin Behandlung eine Analyse der tubulotoxischen Parameter im Urin erfolgte, konnten auffällige Werte gefunden werden. Bei 5 von 6 konnte in weiteren Messungen eine Normalisierung der Befunde beobachtet werden. Nur bei einem Patienten zeigte sich eine dauerhaft erhöhte Albumin-Ausscheidung über den Urin (Mikroalbuminurie) wahrscheinlich infolge eines tubulotoxischen Effektes. Dieser Patient wurde im Rahmen der Chemotherapie wiederholt mit Ifosfamid behandelt.

Bei keinem Patienten kam es zum Vollbild eines sekundären Fanconi-Syndroms mit substitutionspflichtigem renalen Verlust von Eiweiß-, Bicarbonat- und Elektrolyten (v.a. Magnesium und Phosphat).

Zusammengefasst lassen sich durch gezielte Analysen von Spontanurinproben bei ca. einem Drittel der Patienten vorübergehende Anzeichen einer Tubulotoxizität nachweisen, von denen in diesem Patientenkollektiv jedoch keine Konsequenzen für die Behandlung ausgingen. In der Regel sind diese Veränderungen reversibel. Gentamicin verursacht

anscheinend bei den mit Ifosfamid behandelten Patienten keinen additiven Effekt in Bezug auf die vom Ifosfamid bekannter Weise ausgehende Tubulotoxizität.

## **5. Diskussion**

Fortschritte in der Therapie von Krebserkrankungen im Kindesalter der letzten Jahrzehnte haben zur Folge, dass ein deutlich höherer Anteil der erkrankten Kinder und Jugendlichen überlebt. 1960 lag die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei onkologisch erkrankten Kindern noch bei 30%, 2012 konnte diese Zahl durch verbesserte Diagnose- und Therapieverfahren auf über 80% gesteigert werden. (ARMSTRONG, 2014; HOWLADER, 2012) Das Risiko einer ernsthaften Folgeerkrankung oder einer Langzeittoxizität der intensiven Therapie wurde bei Überlebenden im Rahmen der Childhood Cancer Survivor Study analysiert. 24-jährige Überlebende einer Krebserkrankung im Kindesalter zeigten die gleichen kumulativen Inzidenzen einer ernsthaften Folgeerkrankung wie ihre 50-jährigen Geschwister. (ARMSTRONG, 2014)

Die Fortschritte im Langzeitüberleben wurden nicht nur durch eine Intensivierung der Therapieregime, sondern auch durch eine Verbesserung der supportiven Therapieelemente erreicht. Dazu gehört die Behandlung von Infektionen vor dem Hintergrund der ausgeprägten Immunsuppression im Verlauf der Chemotherapie. Auch Medikamente der Supportivtherapie, wie zum Beispiel Antiinfektiva, können toxische unerwünschte Wirkungen haben, die zu Langzeitschäden nach Abschluss der Krebstherapie bei Kindern und Jugendlichen beitragen. Die hier vorgelegte Dissertation untersucht das Drug Monitoring und die Toxizität von Gentamicin, einem Aminoglykosid-Antibiotikum, das in der Therapie der febrilen Granulozytopenie bei Kindern und Jugendlichen mit Krebserkrankungen eingesetzt wird.

Im Rahmen einer chemotherapeutischen Behandlung onkologisch erkrankter Kinder und Jugendlicher kommt es bei etwa der Hälfte der Patienten zu fieberhaften Infektionen. Fieber gilt in diesem klinischen Kontext als „ein wichtiges Infektionszeichen, das eine sofortige ärztliche Untersuchung und in den meisten Fällen auch eine stationäre antibiotische Therapie erforderlich macht“. (DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE INFECTIOLOGIE, 2016) In nahezu 80% aller Fälle von Fieber bei Granulozytopenie werden in den vor Beginn der Antibiotikatherapie abgenommenen Blutkulturen keine Erreger

gefunden. (AGYEMAN et al., 2014) Die wichtigsten Erreger von Blutkultur-positiven Infektionen sind Koagulase-negative Staphylokokken (CoNS), Streptokokken der viridans-Gruppe, gefolgt von *S. aureus*, sowie unter den gramnegativen Infektionserregern *E. coli* und andere Enterobakterien, sowie in 6-7% *Pseudomonas aeruginosa*. (AGYEMAN et al., 2014; AMMANN, 2015; LAWS et al., 2005; MIEDEMA et al., 2013) Die initiale empirische Therapie (Beginn vor Kenntnis des Blutkultur-Ergebnisses) berücksichtigt dieses Erregerspektrum und bezieht sich zusätzlich auf die Erreger- und Resistenzstatistik des jeweiligen kideronkologischen Zentrums. (DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE INFEKTIOLOGIE, 2016) In der aktuellen AWMF Leitlinie wird zur empirischen Antibiotikatherapie bei kideronkologischen Patienten mit Fieber und Granulozytopenie ausgeführt:

*„Für die Behandlung von FN ohne Fokus bei Kindern mit onkologischer Grunderkrankung ist eine empirische Antibiotikatherapie mit breitem Wirkspektrum notwendig, welche gegen gramnegative Erreger, inklusive Pseudomonas aeruginosa, und gegen grampositive Erreger, insbesondere auch gegen S. aureus und Streptokokken der Viridans-Gruppe (VGS), eine gute Wirksamkeit zeigt“*

Übereinstimmend mit international publizierten Leitlinien (LEHRNBECHER et al., 2012) empfiehlt diese Leitlinie demnach bei der Mehrzahl der kideronkologischen Patienten mit Fieber bei Granulozytopenie eine Monotherapie mit einem geeigneten Betalaktam-Antibiotikum, wie Piperacillin-Tazobactam (Tazobactam ist ein Betalaktamaseinhibitor), Ceftazidim oder Cefepim. Meropenem oder Imipenem-Cilastatin sind von ihrem Wirkspektrum her ebenfalls geeignet, es handelt sich bei diesen Antibiotika aus der Gruppe der Carbapeneme jedoch um Reservetherapeutika, die nur bei kritisch kranken Patienten oder im Rahmen der Eskalationstherapie bei anhaltendem Fieber eingesetzt werden sollten. (DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE INFEKTIOLOGIE, 2016)

Das Vorkommen von Erregern mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen (ROBERT KOCH-INSTITUT, 2013) in dieser vulnerablen Patientenpopulation kann dazu führen, dass die initiale empirische Therapie unwirksam ist. Hieraus ergibt sich bei kritisch kranken immunsupprimierten Patienten ein erhöhtes Risiko für einen komplizierten Verlauf (HAEUSLER, 2013) oder sogar eine erhöhte Letalität, wie für Infektionen durch multiresistente *P. aeruginosa* beschrieben. (AVERBUCH, 2017; CASELLI, 2010; CIOFI DEGLI

ATTI, 2014) Um die Wahrscheinlichkeit zu erhöhen, dass zumindest eines der beiden in Kombination eingesetzten Antibiotika wirksam ist, können geeignete Betalaktamantibiotika initial mit einem **Aminoglykosid** kombiniert werden. Auch dieses Konzept wird in der AWMF Leitlinie diskutiert:

*„Betrachtet man alle pädiatrischen Patienten mit FN ohne Fokus gibt es in Bezug auf die Erfolgsrate, die Dauer der Behandlung und die Dauer des stationären Aufenthaltes keinen Vorteil für eine initiale Kombinationstherapie (LEHRNBECHER et al., 2012). Zudem gibt es Argumente gegen eine generelle Kombinationstherapie.*

*So ist die Kombinationstherapie mit einem Aminoglykosid mit einem höheren Aufwand (→ drug monitoring) und bei einigen Patienten<sup>3</sup> möglicherweise auch mit einem erhöhten Risiko für oto- und nephrotoxische unerwünschte Effekte verbunden. Allerdings ist dieses Risiko sehr gering, wenn*

- *die Patienten das Aminoglykosid nur 72 Stunden erhalten*
- *Patienten mit vorbestehender Einschränkung der Nierenfunktion und/oder einer klinisch relevanten Einschränkung in der Audiometrie keine Aminoglykoside<sup>4</sup> verabreicht werden.*

*Die Rationale für eine initiale Kombinationstherapie ist nicht der in vitro nachgewiesene Synergismus der bakteriziden Wirkung und auch nicht ein früher angenommener positiver Effekt in Hinblick auf die Selektion resistenter Infektionserreger<sup>5</sup>, sondern **die unbedingte Notwendigkeit, dass mindestens eines der initial verabreichten Antibiotika wirksam ist.**“*

Betrachtet man alle pädiatrisch-onkologischen Patienten mit febriler Granulozytopenie, so ist (in Bezug auf das Therapieansprechen und den Verlauf der Infektion) die initiale Kombinationstherapie mit einem Aminoglykosid einer Monotherapie mit einem geeigneten Betalaktam nicht überlegen (ROBINSON, 2016). Allerdings definiert die AWMF Leitlinie Patientengruppen, bei denen eine initiale Kombinationstherapie erwogen werden sollte (DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE INFEKTIOLOGIE, 2016):

*„Eine initiale Kombinationstherapie mit einem Aminoglykosid sollte bei Patienten mit FN ohne Fokus erwogen werden bei*

---

<sup>3</sup> Gemeint sind hier Patienten mit weiteren Risikofaktoren, z.B. Cisplatin-Therapie, Schädelbestrahlung, Ifosfamid-Therapie.

<sup>4</sup> Auch Patienten mit einer schweren Chemotherapie-induzierten Neuropathie sollten wenn möglich keine Aminoglykoside erhalten.

<sup>5</sup> Gilt heute als überholtes Konzept.

- *ALL und hoch dosierter Steroidmedikation im Rahmen der Induktions- / Reinduktionstherapie, nach HR-Blöcken oder bei Leukämierезidiv;*
- *transienter arterieller Hypotonie und Oligurie, die jedoch gut auf einen Flüssigkeitsbolus von 40 ml/kg ansprechen (kein Katecholaminbedarf; cave: Sepsiszeichen?);*
- *hohem Risiko für gramnegative Translokation, z.B. bei höhergradiger Mukositis, oder bei perianalen Fissuren.“*

Tatsächlich wird ein solches risikoadaptiertes Vorgehen nur von einem Teil der kinderonkologischen Zentren (POCs) umgesetzt. Nach einem aktuellen Survey in 56 kinderonkologischen Zentren aus Deutschland, der Schweiz und Österreich setzen 47% der POCs initial immer eine empirische Kombinationstherapie mit einem Aminoglykosid ein (SCHELER, 2016). Vergleichbare Surveys bzw. Audits aus den USA (FISHER et al., 2013), Canada (BORAGINA et al., 2007) und aus Großbritannien (HERD, BATE, 2016; PHILLIPS et al., 2007) zeigen, dass ein relevanter Anteil aller POCs trotz der Präferenz für eine Monotherapie in den Leitlinien eine initiale Kombinationstherapie (z.B. mit Piperacillin-Tazobactam und Gentamicin) bevorzugen.

In der Abteilung für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie am Universitätsklinikum in Homburg wurde das Gentamicin schon vor Beginn der hier vorgestellten Untersuchung als Kombinationspartner zum Piperacillin-Tazobactam nur in 20-30% aller Fälle von febriler Granulozytopenie eingesetzt. Insofern war in diesem POC die von der AWMF Leitlinie vorgeschlagene Strategie schon vor deren Erscheinen etabliert.

Hieraus ergeben sich für die Zahl der Patienten, die in eine prospektive Untersuchung der Gentamicin Dosierung und des Drug Monitorings eingeschlossen werden können, Limitationen auf die später im Detail eingegangen wird. Zwar wurden in dieser Studie 32 von 79 Patienten (41%) mindestens einmal mit einem Aminoglykosid behandelt, die insgesamt 69 Verläufe („Fälle“) einer Gentamicin-Behandlung machten jedoch nur 27 % aller während des Studienzeitraums aufgetretenen Episoden von Fieber bei Granulozytopenie aus (pers. Kommunikation mit Prof. Simon, 11.06.2017). 36 Fieberepisoden konnten bezüglich der Length of Therapy genauer ausgewertet werden, hierbei zeigte sich eine mediane Behandlungsdauer der Gentamicin-Behandlung von 4 Tagen (Interquartilenabstand 4 - 5 Tage).

Bei der Behandlung mit Gentamicin gilt heute die tägliche Einmalgabe als State of the Art, weil der bakterizide Effekt (zum Beispiel auf *P. aeruginosa*, aber auch auf Enterobakterien und Staphylokokken) primär von der Korrelation zwischen der minimalen Hemmkonzentration (MHK) des Erregers und der Spitzenkonzentration (Cmax) im Plasma (bzw. am Zielort im infizierten Gewebe) abhängig ist. (MOORE et al., 1987; SHANKAR et al., 1999; TAM, KABBARA, 2006) Das Konzept der täglichen Einmalgabe ist auch aus der Perspektive unerwünschter Wirkungen wahrscheinlich von Vorteil, da sowohl die Oto- als auch die Nephrotoxizität eine Akkumulation des Antibiotikums in den entsprechenden Zellen von Nierentubulus und Innenohr voraussetzt. Ausnahme von dieser Regel ist die genetisch determinierte extreme Empfindlichkeit gegenüber Aminoglykosiden, bei der die Patienten schon nach einer Einzelgabe erblinden können. Diese Prädisposition wird durch Mutationen von Genabschnitten verursacht, in denen die Struktur ribosomaler Ansatzstellen in menschlichen Mitochondrien codiert ist. (BITNER-GLINDZICZ et al., 2010; SKOU et al., 2014) Die Prävalenz dieser Mutationen bei Kindern aus europäischen Ländern liegt bei 0,19%. (BITNER-GLINDZICZ et al., 2009) Die Akkumulation in den vulnerablen Zielzellen korreliert stärker mit der Exposition (Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve, AUC, und Dauer erhöhter Spiegel), als mit dem Cmax. (CHAN, 1989; SHANKAR et al., 1999)

Ein weiteres Argument für eine Einmalgabe der Aminoglykoside ist die in vitro beobachtete **adaptive Resistenz**: nicht durch die Exposition abgetötete Gentamicin-sensible Bakterien deaktivieren Transportmechanismen, mit deren Hilfe das Gentamicin an sein intrazelluläres Target (30S Untereinheit der Ribosomen) gelangt. Diese Adaptation der Bakterien führt zu einem vorübergehenden Wirkungsverlust des Aminoglykosids (DAIKOS et al., 1991; XIONG et al., 1997). Ein medikamentenfreies Intervall, wie es durch die Einmalgabe des Aminoglykosids entsteht, ist im Sinne des bakteriziden Effekts somit wünschenswert. (SKIADA, 2011) Die Wahrscheinlichkeit eines erneuten exponentiellen Bakterienwachstums während des Zeitintervalls, in dem die Konzentration des Aminoglykosids unter die MHK des Erregers absinkt, wird durch den **postantibiotischen Effekt** (PAE) der Aminoglykoside reduziert (CRAIG, 1995; GUDMUNDSSON, 1994; KNODERER et al., 2003). Nach Untersuchungen von Karlowsky et al. zum postantibiotischen Effekt gegen *P. aeruginosa* korreliert auch die Dauer der Wachstumshemmung mit der Höhe der Cmax. (KARLOWSKY, 1994) Bei bestimmten Formen der Endokarditis wird weiterhin die dreimal tgl. Gabe von



Aminoglykosiden empfohlen, weil in Tiermodellen in den Vegetationen am Endokard kein PAE nachgewiesen werden konnte (HESSEN, 1988).

Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen konnten zeigen, dass mit den in den Fachinformationen angegebenen Gentamicin-Dosierungen bei kideronkologischen Patienten mit Fieber und Granulozytopenie die erwünschten Spitzenspiegel von 10-20 mg/L (Cmax abgenommen 1 h nach einer Gentamicin Kurzinfusion) nicht erreicht werden. Als Beispiel<sup>6</sup>: „...bei Kindern und Jugendlichen 3 – 6 mg/kg Körpergewicht pro Tag bevorzugt als Einmaldosis, ansonsten aufgeteilt in 2 Einzeldosen“ sowie „4,5 – 7,5 mg/kg Körpergewicht pro Tag bei Kleinkindern und Säuglingen nach dem ersten Lebensmonat bevorzugt als Einmaldosis, ansonsten aufgeteilt in 2 Einzeldosen“. Inparajah et al. konnten 2010 zeigen dass mit einer ursprünglichen, altersadaptierten Dosierung von 6 – 10 mg/kg/KG nur 18% der Patienten einen Gentamicin Bergspiegel im definierten Zielbereich von 20 – 25 mg/l erreichten. (INPARAJAH et al., 2010). Auch bei Newby et al. konnte 2009 mit einer Dosis von 7 mg/kg KG einmal täglich in 53% der Fälle der angestrebte Spitzenspiegel von 16 – 25 mg/l nicht erreicht werden. (NEWBY et al., 2009) 1999 untersuchte die Gruppe um Shankar et al. zwei unterschiedliche Dosishöhen (6 mg/kg KG im Vergleich zu 7 mg/kg KG). Die 6 mg/kg Gruppe erreichte nur in 33% der Fälle den angestrebten Spitzenspiegel von 15 – 20 mg/l, währenddessen in der 7 mg/kg Gruppe zumindest die Kinder ab dem 5. Lebensjahr in 84% der Fälle die Spiegel erreichten. (SHANKAR et al., 1999) Alsultan et al. untersuchten 2018 mit Hilfe einer Simulationsstudie Gentamicindosierungen zwischen 5 und 10 mg/kg und konnten zeigen, dass bei einer gewählten MHK von 0,5 bzw. 1 mg/l mehr als 90% die gewünschten Gentamicin-Spitzenspiegel erreichten. Bei einer gewählten MHK von 2 mg/l (wie in unserer Studie) erreichten jedoch nur 52% der <12 jährigen Probanden den Zielbereich. Es handelte sich jedoch nicht um eine rein onkologische Patientengruppe. (ALSULTAN, 2018)

Im Rahmen dieses Forschungsprojekts wurde aus den von anderen Arbeitsgruppen veröffentlichten Ergebnissen (BEST et al., 2011; INPARAJAH et al., 2010; NEWBY et al., 2009; POSTOVSKY et al., 1997; SHANKAR et al., 1999; TOMLINSON et al., 1999) ein an die Körperoberfläche der Patienten angepasstes Dosierungsschema zur einmal täglichen Gabe

---

<sup>6</sup> Gentamicin-ratiopharm® SF Fachinformation, Fachinformations Service der Roten Liste online, Zugriff 05.06.2017

des Aminoglykosids bei insgesamt 32 pädiatrisch-onkologischen Patienten mit einem medianen Alter von 8 Jahren (25.-75. Perzentile, 5-13 Jahre) mit febriler Granulozytopenie eingesetzt. Die Dosierung nach Körperoberfläche korreliert besser mit altersentsprechenden Unterschieden im Verteilungsvolumen der Aminoglykoside (Extrazellulärraum). (HO et al., 1995)

Die Tagesmaximaldosis wurde auf 400 mg festgelegt (Quelle: DGPI Handbuch Infektionen bei Kindern und Jugendlichen, Thieme Verlag, Stuttgart), so dass sich die absolute Dosis oberhalb eines Körpergewichts von 40 kg bzw. einer Körperoberfläche von 1,6 m<sup>2</sup> nicht mehr erhöht. Tomlinson et al. und Best et al. (BEST et al., 2011; TOMLINSON et al., 1999) gaben 350 mg als Maximaldosis an und empfahlen 7 mg/kg/Tag. Insofern wurde die insgesamt niedrigere Maximaldosis bei diesen Forschungsgruppen erst bei einem Körpergewicht von 50 kg erreicht.

Die für die Abteilung neue Standarddosierung wurde im Verlauf von 2 ½ Jahren durch ein Drug Monitoring (Bergspiegel, Cmax und Talspiegel) in Hinblick auf die erreichten Spitzenspiegel (Zielbereich 10-20 mg/L) und die Elimination des Gentamicins (Talspiegel; Ziel < 2 mg/L) bei Kindern verschiedener Altersgruppen evaluiert.

Dem zu erwartenden Verlauf der Konzentrations-Zeit-Kurve der Gentamicin-Konzentration im Serum folgend (BASS et al., 1998), wurden die Spitzenspiegel 1 h nach Gabe und die Talspiegel 8-10 Stunden nach Gabe abgenommen. Nach jeder Gentamicin-Kurzinfusion wurde das Infusionssystem der Patienten mit 10 ml steriler Kochsalzlösung und anschließend durch die Basisinfusion (mindestens tgl. Erhaltungsbedarf) gespült. Vor der eigentlichen Blutentnahme für den Spiegel wurden 5 ml Blut vorgezogen und dem Patienten nach der Blutentnahme wieder zurückgegeben. Durch dieses Verfahren sollte vermieden werden, dass die aus dem Broviac Katheter entnommenen Spiegel falsch-hohe Werte ergaben. (ZAKOVA et al., 2014). Die Spiegelabnahme erfolgte bewusst erst nach der 2. Gabe, weil 24 h nach Aufnahme bei Kindern mit febriler Granulozytopenie in der Regel keine gravierenden Defizite im Flüssigkeitshaushalt mehr bestehen, die für das Verteilungsvolumen der Aminoglykoside von Bedeutung sein könnten. (BEST et al., 2011)

Mit Hilfe laborchemischer Parameter (Kreatinin und Cystatin C im Serum, rechnerisch ermittelter Kreatinin- und Cystatin C Clearance) sowie der Untersuchung von Spontanurinproben (Parameter, die Hinweise auf eine Tubulotoxizität liefern), wurde nach

möglichen nephro- bzw. tubulotoxischen Effekten der Gentamicin-Behandlung gesucht. Des Weiteren konnte ein Teil der Patienten mit Hilfe eines in Homburg neu entwickeltem diagnostischen Verfahrens zur Früherkennung (HECKER et al., 2011) auf Gentamicin-assoziierte Hörstörungen untersucht werden. (KRIETER, 2013)

Bislang liegt nach Kenntnis der Autorin keine vergleichbare prospektive Untersuchung aus einem deutschen POC vor.

### **5.1 Compliance mit dem vereinbarten neuen Dosierungsstandard**

Ein übergeordnet bemerkenswertes Ergebnis der hier vorgelegten Studie ist, dass der neu vereinbarte Standard von den pädiatrischen Onkologinnen und Onkologen in 80% der Fälle inklusive des Drug Monitorings konsequent angewendet wurde. In einem prospektiven klinischen Audit, das in einer französischen Kinderklinik durchgeführt wurde (HOUOT, 2016), war zwar die Umstellung von der dreimal auf die einmal tägliche Gabe unproblematisch, die tatsächlich von den zuständigen Ärztinnen und Ärzten verabreichte Gentamicin Dosis lag jedoch in 45% der Behandlungszyklen deutlich unter den im Standard vorgegebenen Empfehlungen. Houot et al. schließen daraus, dass eine lediglich „passive“ Bereitstellung neuer Standards kombiniert mit wenigen Präsenzs Schulungen nicht ausreicht, die klinische Praxis nachhaltig zu verändern (CABANA et al., 1999).

Eine Erklärung für die gute Compliance in der eigenen Studie könnte sein, dass in der Kinderonkologie (oberhalb eines Lebensalters von 12 Monaten und eines Körpergewichts von 10 kg) nahezu alle Zytostatika-Dosierungen nach der Körperoberfläche der Patienten berechnet werden. Insofern war dieses Dosisfindungsverfahren den Ärztinnen und Ärzten vertraut und zu allen Patienten lagen aktuelle Daten zur KOF vor.

Deutlich schlechter war die Studiendisziplin bei der Abnahme der Parameter zur Überprüfung der Tubulotoxizität des Gentamicins. Insgesamt konnten aus den elektronischen Patientenakten die entsprechenden Labordaten nur bei 16 Patienten (19 Fällen einer Gentamicin Behandlung) vollständig erfasst werden. Eine mögliche Ursache ist die erforderliche zusätzliche Abnahme einer Spontanurinprobe, was im Stationsablauf bei Säuglingen aufwendig und auch bei Kleinkindern mitunter recht aufwändig zu organisieren ist.

## 5.2 Diskussion der Ergebnisse zu den Gentamicin Spitzenspiegeln (C<sub>max</sub>)

### 5.2.1 Korrelation der C<sub>max</sub> mit der Standarddosis

In vorangegangenen Studien wurden unterschiedliche Dosierungsempfehlungen publiziert, die von 5 – 10,5 mg/kg reichten (siehe **Anhang 1**). Hierbei wurde vor allem in der Veröffentlichung von Inparajah et al. 2010 ein altersabhängiges Dosierungsschema empfohlen (INPARAJAH et al., 2010; NEWBY et al., 2009; SHANKAR et al., 1999; SUNG et al., 2003). Bezogen auf das absolute Körpergewicht nimmt der Anteil des Extrazellulärraums vom Säuglings- und Kleinkindsalter bis zum Erwachsenenalter ab. Dies erklärt – neben einer möglicherweise beschleunigten renalen Clearance - dass Kleinkinder und Kinder < 9 Jahre eine höhere Dosis benötigen um einen vergleichbaren Zielbereich (C<sub>max</sub>) zu erreichen. (GERMOVSEK, 2017; JENH et al., 2011; NEWBY et al., 2009)

Zur Anpassung an unterschiedliche Altersklassen wurde die Dosierungsempfehlung für das Gentamicin in dieser Studie mit Hilfe der Körperoberfläche berechnet (250mg/m<sup>2</sup> KOF; mit einer festgelegten Maximaldosis von 400 mg/Tag). Da auf Grund individualmedizinischer Entscheidungen in 12 Fällen eine Abweichung von unserem eigenen Standard von mehr als 20% entstand, konnte ein retrospektiver Vergleich zweier Gruppen erfolgen. Hierbei zeigte sich, dass in der Gruppe mit Standarddosis die mediane C<sub>max</sub> signifikant höher war als in der Gruppe mit einer Dosis, die mehr als 20% unter der Standarddosis lag.

In der hier vorliegenden Studie erreichten 64,6% der Kinder, die Gentamicin nach Therapiestandard erhielten, eine C<sub>max</sub> im Zielbereich von 10 – 20 mg/l. Im Vergleich dazu erreichten die Kinder aus der Gruppe mit Dosisabweichung > 20% nur in 36,4% die angestrebte C<sub>max</sub>. Statistisch war dieser Unterschied trotz auffälligem Trend nicht signifikant, was möglicherweise an der geringen Fallzahl von nur 59 Fällen liegen könnte.

Da in den vorausgegangenen Publikationen (siehe **Anhang 1**) die Gentamicindosis pro kg Körpergewicht errechnet wurde, ist ein direkter Vergleich mit den eigenen Ergebnissen schwierig. Allerdings zeigen auch die Studien anderer Arbeitsgruppen eine signifikante Korrelation der Dosis mit der C<sub>max</sub>. Bei Inparajah et al. korrelierte die Dosis mit dem Anteil der Patienten, die den angestrebten Zielbereich erreichten. Die Spitzenspiegel wurden jedoch in dieser Studie nicht direkt gemessen, sondern retrograd aus 2 später abgenommenen Gentamicin-Konzentrationen kalkuliert. Die erste Blutentnahme erfolgte dabei erst 3 – 6 Stunden nach der 1. Gabe des Aminoglykosids. (INPARAJAH et al., 2010) Eine

Messung der Cmax bereits 30 Minuten nach der 1. Gabe des Gentamicins erfolgte in der Forschungsgruppe um Shankar 1999. Auch diese Studie bestätigte den Zusammenhang zwischen der Gentamicin Dosis und dem Spitzenspiegel (6 mg/kg vs. 7 mg/kg; mittlere Cmax  $13,3 \pm 4,0$  mg/L vs.  $17,2 \pm 3,9$  mg/L. (SHANKAR et al., 1999)

### 5.2.2 Diskussion über den Zielbereich des Cmax

Analog zu den unterschiedlichen Dosierungsempfehlungen wurden in den vorangegangenen Publikationen auch unterschiedliche Zielbereiche für die Cmax definiert. Die entscheidende Bezugsgröße ist dabei die Minimale Hemmkonzentration (MHK) von *P. aeruginosa* und von Enterobakterien, wie z.B. *E. coli*. Der Zielbereich der Cmax sollte 8-10fach über dieser MHK liegen. Bei einer zugrunde gelegten MHK von 2 mg/L wird ein Zielbereich von 16-20 mg/L angestrebt. (INPARAJAH et al., 2010; KASHUBA et al., 1999) Je höher der Zielbereich definiert wird, desto unwahrscheinlicher ist, dass die Mehrzahl der Patienten die angestrebte Cmax mit einer Standarddosis nach Fachinformation erreicht. Zum Beispiel müsste bei einem *P. aeruginosa* Isolat mit einer MHK an der oberen Grenze der EUCAST Referenzwerte (4 mg/L) die Zielkonzentration zwischen 36 und 40 mg/L liegen (EUROPEAN COMMITTEE ON ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY TESTING (EUCAST), 2016). Spitzenkonzentrationen in dieser Größenordnung sind nach den eigenen Ergebnissen auch bei einer Dosis von maximal 10mg/kg bei den meisten Kindern unter 12 Jahren nicht zu erreichen. Inparajah strebten einen Spitzenspiegel mit einem Optimum von 23 mg/L an (INPARAJAH et al., 2010), Newby et al. argumentierten, dass für ein ausreichend klinisches Ansprechen der Mikroorganismen auf das Aminoglykosid, Spitzenspiegel von 16-23 mg/L nötig seien. (NEWBY et al., 2009) Shankar et al. präferierten einen Zielspiegel von 15 – 20 mg/l, mit dem Argument, dass neben einer verbesserten Bakterizidie bei hohen Spitzenspiegeln ein ausreichend postantibiotischer Effekt vorläge, um eine antimikrobielle Wirkung von 24 Stunden zu erreichen. (SHANKAR et al., 1999). Tam et al. zeigten bei einem 8-fachen der MIC von *Pseudomonas aeruginosa* eine deutliche initiale Reduktion der Pseudomonaden mit einem verminderten Wiederanstieg der Bakterienzahl. (TAM, KABBARA, 2006) Die Überlegungen zum Zusammenhang zwischen der Cmax und dem PAE sind klinisch allerdings nur bedingt von Interesse, weil das Aminoglykosid stets gemeinsam mit einem breit wirksamen Betalaktam-Antibiotikum eingesetzt wird. Das Betalaktam wird– mit Ausnahme von Ceftriaxon (TOMLINSON et al., 1999) - dreimal täglich verabreicht.

Im Vergleich zu den vorangegangenen Studien definierten wir unseren C<sub>max</sub> Zielbereich mit 10 – 20 mg/l geringfügig niedriger. In einer retrospektiven Analyse der positiven gramnegativen Blutkulturen aus dem Zeitraum von 2015 – 2018 (eine Analyse aus dem Studienzeitraum war retrospektiv leider nicht mehr möglich) zeigte sich bei 42 analysierten Blutkulturen nur in einem Fall eine Gentamicinresistenz mit einer MHK > 16 mg/l. 41 Ergebnisse zeigten eine Gentamicin-Sensibilität mit einer MHK < 1 mg/l. (Persönliche Kommunikation Prof. Dr. Soeren Becker) Bei einem angenommenen Zielspiegel von einem 8 – 10 fachen der MHK ist der definierte Zielspiegel sehr hoch. Auch mit einer Sicherheitsreserve wäre bei einer formell angenommenen MHK von 2 mg/l ein Zielspiegel von 16 mg/l ausreichend.

### 5.2.3 Spitzenspiegel in unterschiedlichen Altersgruppen

Bei genauerer Betrachtung der einzelnen Altersgruppen in der eigenen Studie konnte ein Trend zur Altersabhängigkeit der Pharmakokinetik des Gentamicins dargestellt werden. Ältere Kinder und Jugendliche (> 12 Jahre) zeigten höhere mediane Bergspiegel (C<sub>max</sub>) als Kleinkinder (< 6 Jahre). Ebenso zeigte sich ein Trend, dass die C<sub>max</sub> bei einem Alter > 6 Jahre in über 70% der Fälle mit der Gentamicin-Dosierung nach dem Studienprotokoll die angestrebten Spitzenspiegel von 10 – 20 mg/l erreichten, wohingegen die Kinder < 6 Jahre nur in 33 % der Fälle im angestrebten Zielbereich lagen. Auch diese Unterschiede zeigten keine statistische Signifikanz, was wahrscheinlich an der zu geringen Fallzahl in den einzelnen Gruppen lag.

Möglicherweise werden demnach altersabhängige Unterschiede der Gentamicin-Verteilung und Elimination in der Frühphase nach Verabreichung durch den Bezug der Dosis auf die KOF der Patienten nicht vollständig ausgeglichen. Dies spricht dafür, auch bei dem von uns vorgegebenen Standard in Hinblick auf die C<sub>max</sub> zur Dosisfindung (bzw. zur Bestätigung, dass die verabreichte Dosis angemessen ist) ein **gezieltes Drug Monitoring** durchzuführen.

Altersabhängige Unterschiede der C<sub>max</sub> bei gleicher Dosis pro kg KG wurden auch von anderen Untersuchern beschrieben. Bei Inparajah et al. (INPARAJAH et al., 2010) führte dies zu einer altersabhängigen Modifikation des ursprünglichen Dosierungsschemas mit höheren Dosierungen für Kinder unter 6 Jahren. Bereits Newby et al. (NEWBY et al., 2009) konnten zeigen, dass das Gentamicin Verteilungsvolumen bei Kindern vor dem 9. Lebensjahr höher

war, als bei Patienten älter als 12 Jahre (0,63 vs. 0,28 L/kg). Dies führte bereits während der damaligen Studie in 9 Fällen zu Dosissteigerungen, wobei hier 6 Fälle unter 9 Jahren betroffen waren und nur drei Fälle mit einem Lebensalter über 12 Jahre.

In der Untersuchung von Shankar et al. (SHANKAR et al., 1999), in der die C<sub>max</sub> 30 min nach Gabe bestimmt wurde, zeigten sich bei jüngeren Kindern unter 5 Jahren (n=36) signifikant niedrigere mittlere Spitzenkonzentrationen, als in der Gruppe der älteren Kinder (n=37) oberhalb von 5 Jahren ( $16,1 \pm 3,5$  vs.  $18,2 \pm 3,9$  mg/L,  $P = 0.02$ ) „Nur“ 66,6% der < 5 Jährigen erreichten die Spitzenspiegel, währenddessen 83,7% der > 5 Jährigen im angestrebten Spitzenspiegelsbereich lagen. Auch hier zeigten die jüngeren Kinder unter 5 Jahre höhere Verteilungsvolumina als die älteren Kinder über 5 Jahren (0,44 l/kg vs. 0,38 l/kg) (SHANKAR et al., 1999).

#### **5.2.4 Dosierung bei Kindern und Jugendlichen mit Adipositas**

Inparajah et al. empfahlen bei Kindern mit Adipositas eine Dosisberechnung mit Hilfe des Effektivgewichts, wenn das gemessene KG mehr als 125% oberhalb des idealen Körpergewichts lag. (INPARAJAH et al., 2010). Choi et al. untersuchten Spitzen- und Talspiegel bei 50 übergewichtigen Kindern und Jugendlichen. (CHOI et al., 2011) Obwohl die Patienten niedrigere Dosierungen pro kg KG erhielten, waren die C<sub>max</sub> und die Talspiegel signifikant höher, als bei normalgewichtigen Kindern. Die Zunahme des BMI bei adipösen Kindern und Jugendlichen geht nicht mit einer parallelen Zunahme des Verteilungsvolumens für Aminoglykoside einher. Bei kideronkologischen Patienten ist die Prävalenz von ausgeprägten Adipositas als Komorbidität selten, weil diese Kinder unter einer konsumierenden Erkrankung leiden und oft schon vor der Diagnose ein relevanter Gewichtsverlust beobachtet wird. In unserer Studie zeigte ein 2 jähriger Patient, allerdings nur zu einem Messzeitpunkt (5 Monate nach Erstdiagnose) ein Gewicht über der 97. Perzentile. Dieser Patient litt jedoch zusätzlich an einem Sotos-Syndrom, welches in den ersten 5 Lebensjahren mit einer erhöhten Wachstumsgeschwindigkeit einhergeht. Allerdings kommt es bei einigen Kindern und Jugendlichen zu einer ausgeprägten Gewichtszunahme als Nebenwirkung der hoch dosierten Behandlung mit Steroiden (z.B. im Rahmen einer Therapie bei Akuter lymphoblastischer Leukämie oder bei M. Hodgkin). Auch in unserer Studie konnte dies in zwei Fällen beobachtet werden. Ein 6 Jähriger Patient erhielt Steroide im Rahmen der Behandlung eines anaplastischen Astrozytoms, eine 7 jährige Patientin erhielt Steroide im

Rahmen ihrer ALL-Behandlung. Im Falle einer ausgeprägten Gewichtszunahme auf Grund einer Steroidbehandlung sollte maximal das adjustierte KG (adjustiertes KG = Idealgewicht + 40% des Übergewichts) zugrunde gelegt werden (JANSON, 2012).

### **5.3 Diskussion der Ergebnisse zu den Talspiegelanalysen**

Die Nephrotoxizität korreliert mit der Expositionszeit des Aminoglykosids (SWAN, 1997; TOMLINSON et al., 1999; VERPOOTEN et al., 1989). Bei nierengesunden Kindern ist bei einer tgl. Einmalgabe die Expositionszeit kürzer als bei der Aufteilung der gleichen Dosis auf die Einzelgaben. Erhöhte Gentamicin Talspiegel korrelieren mit einem erhöhten Risiko für nephrotoxische Nebenwirkungen der Gentamicin-Behandlung. (SWAN, 1997; TOMLINSON et al., 1999)

#### **5.3.1 Zeitpunkt der Abnahme**

Der Zeitpunkt der Abnahme des Talspiegels unterschied sich in den Studien von Postovsky et al. und Shankar et al. (nach 23h vs. nach 12h), jedoch lagen alle Talspiegel unter 2 mg/L (POSTOVSKY et al., 1997; SHANKAR et al., 1999). Bei Newby et al. (NEWBY et al., 2009) wurde der Talspiegel lediglich aus einer Messung 2 h und 6 h nach Gabe kalkuliert. Tomlinson et al. (TOMLINSON et al., 1999) entnahmen den Talspiegel 8 h nach Gabe (n=20 Kinder mit einem kompletten pharmakokinetischen Profil, insgesamt 110 Kinder mit mind. einem Talspiegel).

In den meisten Studien wurden die Talspiegel bereits nach der 1. Gentamicin-Gabe entnommen. Lediglich bei Best et al. (BEST et al., 2011) wurde ein zweiter Wert 6 – 14 Stunden nach der 3. Gabe abgenommen und bei Postovsky et al. (POSTOVSKY et al., 1997) wurde die Talspiegelbestimmung<sup>7</sup> unmittelbar vor der dritten Gentamicin-Gabe durchgeführt. Auf den Ergebnissen der Vorpublikationen und den Erkenntnissen zur Eliminationskinetik des Gentamicins bei nierengesunden Kindern und Jugendlichen basierend, wurde in unserer Studie ein Gentamicin-Talspiegel von < 2mg/l 8 – 10 Stunden nach der 2. Gabe des Aminoglykosids angestrebt. Wir entschieden uns für eine Spiegelentnahme erst nach 2. Gabe des Aminoglykosids auf Grund häufig notwendiger

---

<sup>7</sup> Der Terminus Talspiegel ist eigentlich für einen Spiegel reserviert, bei dem die Abnahme unmittelbar vor der nächsten Gabe erfolgt. Bei den anderen hier erwähnten Spiegeln wird in Zukunft von einem 6 Stunden, 8 Stunden oder 12h-Spiegel gesprochen.



zusätzlicher Behandlungsmaßnahmen wie einer intravenösen Zufuhr von Flüssigkeit, Bluttransfusionen oder auch einer parenteralen Ernährung. (DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE INFEKTIOLOGIE, 2016) Da bereits in den Vorpublikationen ein Zusammenhang zwischen den Verteilungsvolumina dargestellt werden konnte, sollte die Spiegelbestimmung erst nach ausreichender Hydrierung des Patienten erfolgen.

### **5.3.2 Nutzung des Hartford Nomogramms?**

In zwei der vorangegangenen Studien wurde das **Hartford-Nomogramm** genutzt um eine angemessene Ausscheidung des Aminoglykosids zu überwachen. (BEST et al., 2011; TOMLINSON et al., 1999) Mit Hilfe dieses Nomogramms kann auf Basis eines in den ersten 14 Stunden nach Gabe abgenommenen Gentamicinspiegels entschieden werden, ob die nächste Gabe nach 24, 36 oder 48 Stunden stattfinden sollte. (NICOLAU et al., 1995) Allerdings gestehen die Autorenteams beider Arbeiten ein, dass dieses Nomogramm zwar in der Originalstudie bei über 2.184 Erwachsenen Patienten, nicht jedoch bei Kindern und Jugendlichen validiert wurde. Ein vergleichbares Werkzeug für die Steuerung der Gentamicin-Behandlung bei Kindern und Jugendlichen wäre allerdings von erheblichem Nutzen für die klinische Praxis.

### **5.3.3 Diskussion vor dem Hintergrund vorausgegangener Studien**

Ein Ziel dieser Studie war es, prospektiv zu ermitteln, wie viele Patienten unter dem Standardregime der Gentamicin-Dosierung ( $250\text{mg}/\text{m}^2$  KOF, maximal 400 mg/Tag) 8 – 10 Stunden nach Gabe noch erhöhte Talspiegel zeigen. In 57 Fällen, erhielten die Patienten die Gentamicindosis nach Studienprotokoll (49 ermittelte Talspiegel). In 12 erfassten Fällen (9 ermittelte Talspiegel) kam es auf Grund individualmedizinischer Entscheidungen zu einer Dosisabweichung von mehr als 20%, sodass bezüglich der Analyse der Talspiegel retrospektive Gruppenvergleiche möglich waren.

Tendenziell zeigten die Patienten mit der höheren Gentamicin-Dosierung auch höhere mediane Talspiegel. Diese medianen Werte lagen jedoch unter  $2\text{mg}/\text{L}$  und zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zum Median der niedriger dosierten Gruppe. Bei Einzelanalyse der einzelnen Altersgruppen zeigte sich jedoch, dass bei Gabe der Gentamicin-Dosierungen nach Studienprotokoll Kinder > 12 Jahre signifikant höhere mediane Talspiegel

zeigten als die Kinder der Altersklassen < 12 Jahre. Trotz höherer medianer Talspiegel lagen dennoch in der Gruppe der > 12 jährigen 77% unter 2 mg/L.

In der pharmakologischen Analyse bei Inparajah et al. (INPARAJAH et al., 2010) zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter und der Eliminationsrate. Hier zeigten Kinder < 9 Jahren eine Eliminationskonstante ( $k_{el}$ ) von  $0,43 \text{ hr}^{-1}$ , während die  $k_{el}$  bei Kindern und Jugendlichen > 12 Jahre lediglich bei  $0,35 \text{ hr}^{-1}$  lag.

Des Weiteren ist die Studie von Inparajah et al. (INPARAJAH et al., 2010) die einzige Untersuchung, die in der univariaten Analyse der Daten eine beschleunigte Elimination des Gentamicins (höheres Verteilungsvolumen und höhere Clearance pro kg KG) bei Mädchen anzeigte.

Bei genauerer Analyse unseres Studienkollektivs zeigte sich die Gruppe der > 12 Jährigen bezüglich des Geschlechts homogen verteilt (9 der 17 analysierten Talspiegel bei Dosisgabe nach Standardprotokoll stammten von männlichen Probanden, 8 der Werte von weiblichen Patienten). Allerdings zeigte sich die Gruppe der unter 12 Jährigen nicht homogen. 81% der Werte stammten von Jungen, sodass bei einem Vergleich der zwei Altersgruppen (>12 jährige vs. < 12 jährige) Unterschiede der Geschlechterverteilung die medianen Talspiegel beeinflusst haben könnten.

#### **5.3.4 Zusammenhang zwischen dem Gentamicin Talspiegel und einer Cisplatin oder Ifosfamid Vortherapie?**

In Analogie zur Analyse der Gentamicin-Bergspiegel wurde in der hier vorgestellten Untersuchung auch bei der Analyse der Talspiegel ein möglicher Zusammenhang zur Zytostatikatherapie der kinderonkologischen Patienten evaluiert. Hierbei kam es zu einer eigentlich unerwarteten Beobachtung. Die mit Platin vorbehandelten Patienten zeigten statistisch signifikant niedrigere mediane Talspiegel, als die Gruppe ohne Platinderivate. Eigentlich ist zumindest dann, wenn die vorausgegangenen Cisplatin-Behandlung eine Reduktion der glomerulären Filtrationsrate (GFR) verursacht hat, ein gegenteiliger Effekt zu erwarten. Möglicherweise war hier der Ausschluss von Kindern und Jugendlichen mit a priori erhöhtem Kreatinin und reduzierter GFR (mit oder ohne vorausgegangene Cisplatin-Behandlung) ausschlaggebend.

Auch in den weiteren Subgruppenanalysen (Patienten mit Ifosfamid-Behandlung vs. Patienten ohne Ifosfamid-Behandlung und die Gruppe, die eines oder beide Chemotherapeutika erhielt vs. der Gruppe die keines der beiden Zytostatika bekam) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Und alle medianen Talspiegel in den jeweiligen Gruppen lagen unter 2 mg/L.

Insofern können wird aus den von uns erhobenen Daten kein Warnsignal für eine negative Beeinflussung der Gentamicin-Elimination durch die Vorbehandlung mit Cisplatin oder Ifosfamid herleiten, insofern nur nierengesunde Kinder betrachtet werden. Ein erhöhtes Risiko zur verzögerten Ausscheidung des Aminoglykosids auf Grund vorangegangener Chemotherapie scheint somit nicht vorzuliegen.

Bei Postovsky et al. (POSTOVSKY et al., 1997) wurden kinderonkologische Patienten, die Cisplatin, Carboplatin, Ifosfamid oder Nicht-steroidale Antirheumatika erhalten hatten, ausgeschlossen. Bei Best et al. (BEST et al., 2011) kam es im Studienkollektiv (n = 79 Kinder; 106 Gentamicin Behandlungen mit 6,9 mg/kg/Tag, 61% Kinderonkologie) bei einem Kind mit Akuter Lymphoblastischer Leukämie zu einem vorübergehenden Abfall der GFR um 25%. Dieses Kind war mit Cyclophosphamid vorbehandelt worden und erhielt außerdem über 7 Tage Vancomycin.

### **5.3.5 Kritische Betrachtung der Studie von Postovsky et al. 1997**

Bereits 1997 untersuchte die Forschungsgruppe um Postovsky in einem kontrollierten Vergleich die einmal tägliche Gabe von 5 mg/kg/KG Gentamicin mit der damals klassischen Gabe von 5 mg/kg/KG auf drei Dosen über den Tag verteilt. Im Rahmen der Studie wurde zum einen deutlich, dass die einmal tägliche Gabe mit höheren Spitzenspiegeln einherging und zum anderen die Talspiegel signifikant niedriger lagen, als bei der dreimal täglichen Gabe. Die Abnahme der Talspiegel erfolgte jedoch im „Steady-state“, 72 h nach der ersten (unmittelbar vor der 3.) Gabe des Gentamicins. Die Autoren fanden signifikant verringerte Gentamicin-Clearance-Werte mit entsprechend verlängerten Eliminationshalbwertszeiten bei tgl. Einmalgabe des Gentamicins. Diese Ergebnisse werden jedoch nicht ausreichend diskutiert (POSTOVSKY et al., 1997) und lassen sich nach heutigem Kenntnisstand auch nicht plausibel begründen (keine Dosisabhängigkeit der Eliminationshalbwertszeit bei normaler

Nierenfunktion). Insofern in zukünftigen Studien Talspiegelkontrollen erfolgen, sollte dies 8-10 Stunden nach der Einmalgabe des Gentamicins geschehen.

In der gleichen Studie von Postovsky et al. (POSTOVSKY et al., 1997) wurden bei 52 Episoden einer febrilen Granulozytopenie Blutkulturen vor Beginn der Antibiotikatherapie abgenommen; bei neun Kindern wurden in der Blutkultur *E. coli* nachgewiesen. Grundsätzlich passt diese Häufigkeit eines Erregernachweises zu neueren Studienergebnissen, in denen 80% der Blutkulturen negativ sind (AGYEMAN et al., 2014). Es ist jedoch extrem unwahrscheinlich, dass in den positiven Blutkulturen nur *E. coli* gefunden wurden.

#### **5.4 Keine Hinweise auf genuin ototoxische unerwünschte Wirkungen des Gentamicins**

Im Rahmen dieses interdisziplinären Forschungsprojekts (bzw. in der klinischen Routine vor und nach der Chemotherapie) wurde von der kooperierenden Arbeitsgruppe der Universitätsklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde (Dr. Hecker, Frau Priv. Doz. Dr. Dlugayczik, Frau Dr. med. Krieter, Prof. Dr. Schick) ein Screening auf Ototoxizität der zytostatischen Therapie (v.a. Platinderivate wie Cisplatin und Carboplatin, im Vergleich dazu Vincristin) und des potentiell ototoxischen Gentamicins durchgeführt. (HECKER et al., 2011; KRIETER, 2013) Aus den Ergebnissen dieser Untersuchungen ergaben sich keine Hinweise auf eine genuin ototoxische Wirkung des in der Kinderonkologie eingeführten Standards der Gentamicin-Therapie. Die ausführlichen Ergebnisse hierzu werden als eigenes Projekt publiziert.

#### **5.5 Diskussion der Ergebnisse zur Nierenfunktion**

Nephrotoxizität ist eine bekannte unerwünschte Wirkung der intensiven onkologischen Therapie. Die Chemotherapie (insbesondere Zytostatika wie Cisplatin, Carboplatin, Ifosfamid und Cyclophosphamid, aber auch hoch dosiertes Etoposid und Methotrexat), eine Bestrahlung im Bereich oder angrenzend an die Nierenlogen oder operative Maßnahmen (z.B. eine totale oder partielle Tumornephrektomie) (DAW, 2009) können einen negativen Einfluss auf die Nierengesamtfunktion haben. (KNIJNENBURG, 2013; MUSIOL, 2016; STABUC, 2000)

Unter den Medikamenten, die in der Supportivtherapie eingesetzt werden, befinden sich neben den Aminoglykosiden zahlreiche weitere potentiell nephrotoxische Substanzen wie

zum Beispiel Ibuprofen, Vancomycin, Aciclovir (Gancyclovir, Cidofovir) oder das Antimykotikum Amphotericin B. Bleibende Störungen der Nierenfunktion (sowohl in Hinblick auf die glomeruläre Filtrationsleistung als auch auf die tubuläre Rückresorption) können erhebliche negative Langzeitkonsequenzen für die Entwicklung und das Wachstum des Kindes nach sich ziehen. (KNIJNENBURG, 2013)

Bis zum Jahr 2007 gab es 35 verschiedene Definitionen des akuten Nierenversagens im Kindesalter. Im Jahr 2007 modifizierten Akcan-Arikan das von anderen zuvor eingeführte RIFLE System in Hinblick auf die pädiatrischen Patientenkollektive (pRIFLE) (AKCAN-ARIKAN, 2007). Auf diese Weise wurde nicht mehr von einem akuten Nierenversagen gesprochen, sondern es wurden fünf Gruppen der akuten Nierenschädigung unterschieden (Risk of renal dysfunction, Injury to the kidney, Failure of kidney function, Loss of kidney function und End-stage renal disease, von denen die ersten 3 klinisch die höchste Bedeutung haben (ASKENAZI, 2007).

**Tabelle 5** Pädiatrische RIFLE Kriterien (AKCAN-ARIKAN, 2007)

	Errechnete GFR*	Urinausscheidung
Risk	Vermindert um 25%	< 0,5 ml/kg/h (Oligurie) über 8 h
Injury	Vermindert um 50%	< 0,5 ml/kg/h (Oligurie) über 16 h
Failure	Vermindert um 75% oder < 35 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	< 0,3 ml/kg/h über 24 h oder Anurie über 12 h
Loss	„Failure“ persistierend > 4 Wochen	
End stage renal-disease	„Failure“ persistierend > 4 Wochen	

\* e GFR; nach der Schwartz Formel (SCHWARTZ et al., 1976)

In der Originalstudie (AKCAN-ARIKAN, 2007) und in einer weiteren pädiatrischen Studie (SCHNEIDER, 2010) konnte inzwischen belegt werden, dass die pRIFLE Kriterien bei intensivmedizinisch behandelten Kindern mit der Sterblichkeit korrelieren. Musiol et al. konnten an einem pädiatrischen Patientenkollektiv zeigen, dass im Rahmen der onkologischen Grundbehandlung 58% der Patienten eine mit pRIFLE Stadium R vergleichbare vorübergehende Abnahme der eGFR entwickeln (MUSIOL, 2016).

Gentamicin kann (neben einer äußerst seltenen akuten Tubulusnekrose (JOHN, 2009)) nephrotoxische unerwünschte Nebenwirkungen verursachen. Bei einem onkologischen Patientenkollektiv, das durch seine Grundbehandlung bereits gefährdet ist, sind diese unerwünschten Effekte als kritisch zu bewerten. Ein Ziel der hier vorgestellten Studie war daher die Erfassung der Nephrotoxizität unter Gentamicin-Behandlung. Die Behandlung mit bestimmten Zytostatika kann nephrotoxische Effekte verursachen, die nicht ausschließlich über einen Anstieg des Kreatinins im Serum und einen Abfall der GFR messbar sind. Cisplatin und Ifosfamid beeinflussen die Funktion der proximalen Nierentubuli. Dies kann zu einem renalen Verlust von Elektrolyten (z.B. Kalium, Magnesium, Phosphat), Albumin und Bicarbonat führen (STABUC, 2000). Auch Gentamicin kann im ungünstigen Fall die Funktion der proximalen Nierentubuli beeinträchtigen (MCWILLIAM, 2016). Bei Einsatz verschiedener nephro- und / oder tubulotoxischer Arzneimittel sind kumulative oder sich gegenseitig potenzierende unerwünschte Effekte zu befürchten.

Gentamicin wird nicht metabolisiert, sondern in der mikrobiologisch aktiven Form unverändert überwiegend renal durch glomeruläre Filtration ausgeschieden. Es konnte eine Anreicherung von bis zu 10% im renalen Cortex nachgewiesen werden. (NAGAI, TAKANO, 2004) Hohe renale Konzentrationen des Aminoglykosids können im proximalen Tubulus über eine substanzspezifische Bindungsaffinität zum Epithel Zellschäden verursachen. Durch eine über den Megalin-Rezeptor-Komplex vermittelte Endozytose kommt es zu einer Anreicherung des Gentamicins in den proximalen Tubuluszellen. Aminoglykoside wurden intrazellulär in diversen Endozytose-assoziierten Strukturen nachgewiesen (coated pits, Golgi-Komplex, Endoplasmatisches Retikulum, Lysosomen) (KENT, 2014; MCWILLIAM, 2016; MINGEOT-LECLERCQ, TULKENS, 1999; NAGAI, TAKANO, 2004; QUIROS, 2011). Aus dieser intrazellulären Akkumulation kann eine Apoptose der Tubuluszellen hervorgehen. Ist hiervon ein ausreichend großer Anteil der Zielzellen im proximalen Tubulus betroffen, steigt die Ausscheidung von Elektrolyten, Bikarbonat, Glukose und von bestimmten Proteinen im Urin, die eigentlich rückresorbiert werden müssten. Da die Bindungsfähigkeit des Megalin-Komplex einer Sättigungskinetik unterliegt, wird angenommen, dass die einmal tägliche Gabe des Aminoglykosids der dreimal täglichen Gabe in Hinblick auf das Risiko tubulotoxischer Effekte überlegen sei, weil es zu einer geringeren Anreicherung in den Tubuluszellen kommt (BOCKENHAUER et al., 2008; MCWILLIAM, 2016). Diese pathophysiologischen Erkenntnisse sprechen auch für eine kurze Behandlungsdauer

(möglichst nur 72 Stunden) und für eine kritische Indikationsstellung bei wiederholten Gentamicin-Behandlungen.

Bei 27 Fällen konnten Cystatin C Werte im Verlauf gemessen werden. Leider fehlten sehr häufig Cystatin C Ausgangswerte vor Beginn der Gentamicin-Behandlung. Insgesamt zeigten sich anteilmäßig häufiger grenzwertig erhöhte Cystatin C Parameter bei rechnerisch noch normaler eGFR. Bei fünf auffälligen Cystatin C Befunden war lediglich in zwei Fällen gleichzeitig auch das Serumkreatinin erhöht. Insgesamt lagen nur in 4% der Fälle das Serumkreatinin, jedoch in 19% der Fälle das Cystatin C oberhalb der Altersnorm. Die Bedeutung dieser Beobachtung bleibt unklar. Das Cystatin C (bzw. die rechnerisch ermittelte Cystatin C GFR) kann aufgrund dieser sehr limitierten Daten keineswegs als sensitiver in Hinblick auf die frühe Erkennung einer eingeschränkten GFR dargestellt werden. Andere Studien zeigen dies, zumindest für kideronkologische Patienten mit einer nur sehr milde eingeschränkten GFR. (BLUFPAND et al., 2011)

Stabuc et al. verglichen 2000 die 24h-Kreatinin Clearance, mit dem Serum Kreatinin und dem Serum Cystatin C bei Cisplatin-behandelten onkologisch erkrankten Erwachsenen. Es konnte gezeigt werden, dass sowohl das Cystatin C als auch das Kreatinin signifikant mit der Kreatininclearance korrelieren und, dass das Cystatin C dem Serumkreatinin signifikant überlegen war eine reduzierte Kreatininclearance unter 78 ml/min vorherzusagen. (STABUC, 2000) Es bleibt jedoch unklar, ob auch bei Kindern das Cystatin C dem Serumkreatinin überlegen ist eine geringgradige Reduktion der glomerulären Filtration festzustellen. Musiol et al. (MUSIOL, 2016) konnten an einem pädiatrischen Patientenkollektiv mit ZNS-Tumoren zeigen, dass es einen statistischen Zusammenhang zwischen einem erhöhten Serum Cystatin C und einer mäßigen Reduktion der GFR unter 60 ml/min/KOF gibt.

Bei der Messung der tubulotoxischen Parameter wie Alpha-1-Mikroglobulin und Albumin konnten zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Rahmen der Chemo- und Aminoglykosidtherapie erhöhte tubulotoxische Parameter gemessen werden, diese zeigten sich jedoch, wie bereits im Ergebnisteil erläutert, in allen bis auf einem Fall temporär und spontan reversibel. Mittlerweile gilt der proximale Tubulus bei weniger schweren Schäden, die nicht zur Zellapoptose führen, als regenerationsfähig, auch wenn die Pathomechanismen noch nicht exakt geklärt werden konnten. (KUSABA, 2014; MINGEOT-LECLERCQ, TULKENS, 1999; MOGHADASALI, 2013)

Die statistische Auswertung unserer tubulotoxischen Parameter nach Gentamicin-Gabe zeigten keine signifikanten, alterstypischen Unterschiede. Im Trend zeigten die > 12 Jährigen Patienten höhere mediane Albumin und Alpha-1-Mikroglobulinwerte im Spontanurin als die jüngeren Kinder. Man kann dies als möglichen Hinweis auf eine höhere Kompensationskapazität jüngerer Kinder interpretieren. Es ist bekannt, dass es interindividuelle Unterschiede der Empfindlichkeit gegenüber nephrotoxischen Wirkungen der Aminoglykoside gibt, es ist jedoch bisher noch unklar, worauf diese pathogenetisch beruhen (MCWILLIAM, 2016). Genetische Polymorphismen in den Genabschnitten, die den Megalin-Rezeptor-Komplex codieren, könnten für die Zellen des proximalen Nierentubulus protektiv wirken, wenn die Aufnahme der Aminoglykoside nach intrazellulär reduziert wird. Weitere Proteine wie CIC-5 oder CFTR stehen im Verdacht Einfluss auf die Aufnahme und Akkumulation der Aminoglykoside in den proximalen Tubulus zu nehmen. (MCWILLIAM, 2016; RAGGI, 2011; SCHMITZ, 2002)

Bei einem Drittel der Messungen, die in zeitlichem Zusammenhang zu Gentamicin-Gaben erfolgten, wurden vorübergehend erhöhte Werte für mindestens einen der tubulotoxischen Parameter im Spontanurin gemessen. In einem Fall kam es – ebenfalls nur vorübergehend - zu einem Abfall der geschätzten eGFR um 25% (pRIFLE Stadium **Risk**). Darüber hinaus gab es jedoch keine Hinweise auf eine Nephrotoxizität bei einer nach unserem Standard vorgenommenen Gentamicin-Behandlung. Demnach scheint eine kurzzeitige, empirische Therapie bei kinderonkologischen Patienten ohne vorbestehende Nierenschädigung auch aus der Perspektive der potentiellen Nephrotoxizität und Tubulotoxizität des Gentamicins vertretbar zu sein.

#### **5.5.1 Hinweise aus anderen Studien zu einer genuine Nephrotoxizität der täglichen Eimalgabe von Gentamicin?**

In einer Metaanalyse pädiatrischer Studien zur Einmalgabe von Aminoglykosiden konnten Contopoulos-Ioannidis et al. (CONTOPOULOS-IOANNIDIS et al., 2004) im Vergleich mit Studien zur dreimal täglichen Gabe keinen statistisch signifikanten Unterschied in Hinblick auf die eGFR und das Serumkreatinin nachweisen. Allerdings ergab sich ein statistischer Unterschied bei den Paramtern der Tubulotoxizität (4,4% erhöhte Werte bei Einmalgabe vs. 15,9% bei mehrfach täglicher Applikation). Die in die Metanalyse eingeschlossenen Studien bezogen sich nicht nur auf pädiatrisch-onkologische Patientenkollektive, sondern auch auf



intensivpflichtige Kinder und Jugendliche, Patienten mit zystischer Fibrose, sowie ansonsten gesunde Kinder mit komplizierten Harnwegsinfektionen oder intraabdominellen Infektionen. Es wurden nicht nur Studien mit Gentamicin eingeschlossen, sondern auch Studien mit Amikacin, Tobramycin und Netilmicin. Der beschriebene signifikante Unterschied zeigte sich jedoch konstant durch die unterschiedlichen klinischen Settings und bei allen untersuchten Aminoglykosiden (CONTOPOULOS-IOANNIDIS et al., 2004).

Bezug nehmend auf die pRIFLE-Kriterien untersuchten Zappitelli et al. (ZAPPITELLI, 2011) die Inzidenz einer akuten Nierenschädigung (AKI, acute kidney injury) in einer retrospektiven Kohortenstudie bei nicht kritisch kranken Kindern. Insgesamt wurden 557 Kinder eingeschlossen, die mindestens 5 Tage ein Aminoglykosid (in 88% Gentamicin) erhalten hatten. Die AKI-Rate (mindestens pRIFLE Stadium I) lag bei 33%. Es handelte sich hierbei jedoch nicht um ein onkologisches Patientenkollektiv und die mediane Dauer der Aminoglykosid-Behandlung war mit mehr als 5 Tagen vergleichsweise lang (MCWILLIAM, 2016; ZAPPITELLI, 2011). Eine Vorbehandlung mit Gentamicin erhöhte das Risiko, was für einen kumulativen Effekt spricht. In einer weiteren Studie der gleichen Arbeitsgruppe (SABAN, 2017) korrelierte die Anzahl der Tage mit Aminoglykosid-Vorbehandlung in den letzten 6 Monaten mit dem Risiko und die Aminoglykosid-Behandlungsdauer mit dem Grad der Nierenschädigung (hier allerdings nicht klassifiziert nach pRIFLE).

Die Forschungsgruppe um Emma Best (BEST et al., 2011) publizierte 2011 eine Untersuchung zur Einmalgabe des Gentamicins, deren wichtigste Zielparameter die Ototoxizität und Nephrotoxizität waren. Die Fallzahlkalkulation erfolgte unter der Annahme, dass die Inzidenz nephro- und ototoxischer unerwünschter Wirkungen bei 1% aller Gentamicin-Behandlungszyklen liegt. Dabei wurden weder Spitzen- noch Talspiegel gemessen, sondern es erfolgte eine Spiegelkontrolle nach 6 – 14 Stunden, deren Ergebnis mit dem Hartford Nomogramm (siehe oben) abgeglichen wurde. In einem Zeitraum von 14 Monaten wurden 79 Patienten untersucht, die insgesamt 106 Gentamicin Behandlungszyklen erhielten. In diese Studie wurden neben 39 Kindern mit onkologischer Grunderkrankung auch 40 Kinder ohne eine kideronkologische Grunderkrankung eingeschlossen. Nach Angaben der Autoren hätten im Studienzeitraum weitere 126 Kinder eingeschlossen werden können, 61 wurden primär ausgeschlossen (z.B. weil es sich um Kinder mit vorbestehender Einschränkung der Nierenfunktion oder des Gehörs oder um Neugeborene handelte). Bei Durchsicht der Kohorten fällt auf, dass die nicht eingeschlossenen, aber prinzipiell für die Studie geeigneten

Patienten jünger waren (Median 2,0 Jahre vs. 5,6 Jahre), deutlich häufiger nicht onkologische Grunderkrankungen zeigten und das Gentamicin über einen kürzeren Zeitraum erhielten (im Median 3,0 vs. 5,0 Tage). Daher ist nicht auszuschließen, dass der Einschluss der nicht ausgewerteten Patienten zu anderen Ergebnissen geführt hätte. Bei 88% wurden Tests zur Erfassung der Ototoxizität durchgeführt (Tonaudiometrie und OAEs), bei 92% Tests zur Erfassung der Nephrotoxizität (Serum-Kreatinin und Kreatinin-GFR). Bei 7 von 106 ausgewerteten Gentamicin-Behandlungen waren die Patienten zuvor mit Cisplatin behandelt worden. Nur bei 2 von 79 eingeschlossenen Patienten kam es im Verlauf zu einer objektivierbaren Ototoxizität, beide Kinder wurden mit Cisplatin behandelt und beim zweiten Kind (Medulloblastom, 10 Jahre) erfolgte mit Sicherheit auch eine Strahlentherapie, worauf die Autoren jedoch nicht eingehen. Wäre in dem Expertenpanel, das die Fälle mit Hinweisen auf Toxizität analysiert hat, eine Kinderonkologin / ein Kinderonkologe gewesen, wären diese Zusammenhänge wahrscheinlich anders interpretiert worden. Cisplatin ist in Hinblick auf ototoxische unerwünschte Wirkungen bei kideronkologischen Patienten das mit Abstand problematischste Zytostatikum (RYBAK et al., 2009; STARK, 1999). Bei Kindern, die aufgrund eines Neuroblastoms eine Cisplatin-haltige Chemotherapie erhalten, kommt es nach Untersuchungen der deutschen Studienleitung (Universitätsklinikum Köln) in bis zu 40% zu klinisch relevanten Schädigungen des Innenohrs (SIMON, 2002). Insofern sollte bei Kindern unter einer Cisplatin-haltigen Chemotherapie die Indikation für eine Aminoglykosid-Behandlung sehr sorgfältig geprüft werden. Die in der Studie von Best et al. angegebene Inzidenz einer dem Gentamicin zugeschriebenen Ototoxizität von 4,7% ist daher kritisch zu werten. Die Nephrotoxizität wurde analog zu den vorangegangenen Studien mit Hilfe des Kreatinins und der zugehörigen Kreatinin-GFR erfasst. Die entsprechende Inzidenz (hier: Abfall der eGFR um 25%) lag bei 0,94%, wobei das betroffene Kind andere nephrotoxische Medikamente außer Gentamicin erhalten hatte (u.a. 7 Tage Vancomycin IV) (BEST et al., 2011). Tatsächlich kann unter der Gentamicin-Therapie das Kreatinin ansteigen und die GFR abfallen (wahrscheinlich aufgrund einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems) (GERMOVSEK, 2017). Es besteht wie oben ausgeführt jedoch zusätzlich das Risiko tubulotoxischer unerwünschter Wirkungen, auf die in den in **Anhang 1** aufgeführten Studien zur Pharmakokinetik der Einmalgabe des Gentamicins nicht eingegangen wurde.

Andere Studien zur Pharmakokinetik und Toxizität der tgl. Einmalgabe von Gentamicin bei kideronkologischen Patienten (**Anhang 1**) nutzen nicht die 2007 festgelegten pRIFLE

Kriterien zur Beschreibung der Nephrotoxizität, sodass eine direkte Vergleichbarkeit schwerfällt. Trotzdem gibt es aus diesen Studien zwar Hinweise auf einen vorübergehenden Anstieg des Serum-Kreatinins um mehr als 25% (in 2% der Fälle), (TOMLINSON et al., 1999) jedoch handelte es sich nahezu immer um reversible Laborwert-Veränderungen ohne echte klinische Relevanz. Bei erhöhtem Talspiegel passten die behandelnden Ärztinnen und Ärzte das Applikationsintervall an und nachfolgende Talspiegel lagen im Normbereich. 14 Tage nach Therapieende zeigten sich normalisierte Kreatininwerte im Serum. Insofern gibt es keine sicheren Hinweise für eine klinisch relevante Nephrotoxizität der tgl. Eimalgabe von Gentamicin über einen Zeitraum von 3-5 Tagen bei ansonsten nierengesunden Patienten ohne Begleitmedikation mit anderen nephrotoxischen Substanzen. Tomlinson et al. halten eine Kontrolle der Gentamicin-Talspiegel bei normalen Serumkreatinin und fehlender sonstiger nephrotoxischer Medikation sogar für unnötig (TOMLINSON et al., 1999)

Ein erhöhtes Risiko für eine akute Niereninsuffizienz findet sich in einer aktuellen Publikation zur Kombinationstherapie (Ampicillin plus Gentamicin) der unkomplizierten *Enterococcus faecalis* Bakteriämie bei Kindern: adjustierte Hazard Ratio (aHR) 1,94 (CI 95%, 1,48-2,97) bei den mit drei Einzelgaben von niedrig dosiertem Gentamicin behandelten Patienten (IBRAHIM, 2015). Dieses Behandlungsregime führte im Vergleich zu einer Ampicillin Monotherapie nicht zu einem überzeugenden Vorteil in Hinblick auf die Dauer der Bakteriämie und sonstige klinische Verlaufsparemeter. Die Patienten, die zusätzlich Gentamicin erhielten waren jedoch schwerer krank, signifikant häufiger immunsupprimiert und jünger. Zwar warnt das zum Artikel gehörige Editorial eindringlich vor der Nephrotoxizität des Gentamicins (VAN DRIEST, 2015), was jedoch nicht diskutiert wird ist, warum das Studienprotokoll nicht anstelle der dreimal tgl. Gabe eine Einmalgabe des Gentamicins vorgegeben hat und warum das Gentamicin nicht bereits nach 5 Tagen abgesetzt wurde (mediane Behandlungsdauer 9,6 Tage).

Obwohl in einem Zeitfenster von 30 Monaten alle Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, eingeschlossen werden konnten, blieb die Fallzahl insgesamt zu niedrig, da nur ein Teil der Patienten Fieber während der Granulozytopenie entwickelt und von diesen wiederum nur 20 – 30% zum Piperacillin-Tazobactam eine Kombinationstherapie mit Gentamicin erhalten.

Aminoglykoside sind weiterhin Antibiotika von erheblicher klinischer Bedeutung in der Kinderonkologie, vor allem bei der empirischen Therapie der febrilen Granulozytopenie von Patienten mit bestimmten anamnestischen oder klinischen Risikofaktoren.

Gerade vor dem Hintergrund eines leitlinienkonformen restriktiveren Einsatzes von Aminoglykosiden in der pädiatrischen Onkologie sollten wichtige Fragestellungen zum Einsatz dieser Antibiotika in einer multizentrischen prospektiven Studie untersucht werden.

Da es sich um eine besonders vulnerable Patientenpopulation handelt und häufig vor (oder während) der Gentamicin-Behandlung andere nephrotoxische Arzneimittel zum Einsatz kamen (kommen), sind sorgfältige klinische und laborchemische Verlaufskontrollen inklusive eines Gentamicin Drug Monitorings auch außerhalb wissenschaftlicher Studien unbedingt zu empfehlen.

Die hier untersuchte Gentamicin-Dosierung ist über den Koordinator der AWMF S2K Leitlinie; AWMF-Registernummer 048/14, Prof. Dr. med. Arne Simon, in die Leitlinie eingebracht und in einem Konsensverfahren übernommen worden.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Abrahamson M (1990) structure and expression of the human cystatin c gene. *Biochem J*
2. Adamkiewicz TV (2010) Increased blood culture sensitivity in pediatric oncology patients: is it the peripheral culture or increased collected blood volume? *Support Care Cancer* 18:903
3. Agyeman P, Kontny U, Nadal D, Leibundgut K, Niggli F, Simon A, Kronenberg A, Frei R, Escobar H, Kuhne T, Beck-Popovic M, Bodmer N, Ammann RA (2014) A Prospective Multicenter SPOG 2003 FN Study of Microbiologically Defined Infections in Pediatric Cancer Patients with Fever and Neutropenia. *Pediatr Infect Dis J* in press
4. Akcan-Arikan A (2007) modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *International Society of Nephrology*
5. Allen G, Logan R, Gue S (2010) Oral manifestations of cancer treatment in children. *Clin J Oncol Nurs* 14:481-490
6. Alsultan A (2018) Optimizing gentamicin dosing in pediatrics using monte carlo simulations. *Pediatr Infect Dis J* doi: 10.1097/INF.0000000000002120
7. Ammann RA, Hirt A, Luthy AR, Aebi C (2003) Identification of children presenting with fever in chemotherapy-induced neutropenia at low risk for severe bacterial infection. *Med Pediatr Oncol* 41:436-443
8. Ammann RA (2004) Outpatient, sequential, parenteral-oral antibiotic therapy for lower risk febrile neutropenia in children with malignant disease: a single-center, randomized, controlled trial in Argentina. *Cancer* 100:1547; author reply 1547-1548
9. Ammann RA, Hirt A, Luthy AR, Aebi C (2004) Predicting bacteremia in children with fever and chemotherapy-induced neutropenia. *Pediatr Infect Dis J* 23:61-67
10. Ammann RA, Simon A, de Bont ES (2005) Low risk episodes of fever and neutropenia in pediatric oncology: Is outpatient oral antibiotic therapy the new gold standard of care? *Pediatr Blood Cancer*
11. Ammann RA, Bodmer N, Hirt A, Niggli FK, Nadal D, Simon A, Ozsahin H, Kontny U, Kuhne T, Popovic MB, Luthy AR, Aebi C (2010) Predicting adverse events in children with fever and chemotherapy-induced neutropenia: the prospective multicenter SPOG 2003 FN study. *J Clin Oncol* 28:2008-2014
12. Ammann RA (2015) Bloodstream infection in paediatric cancer centres - leukaemia and relapsed malignancies are independent risk factors. *Eur J Paediatr* 174:675-686
13. Antoine DJ (2010) statins inhibit aminoglycoside accumulation and cytotoxicity to renal proximal tubule. *biochem Pharmacol*
14. Armstrong GT (2014) Aging and risk of severe, disabling, life-threatening, and fatal events in the childhood cancer survivor study. *J clin oncol* 32
15. Askenazi D (2007) Pediatric acute kidney injury: the use of the RIFLE criteria. *Kidney Int* 71:963-964
16. Averbuch D (2017) Non-fermentative Gram-negative rods bacteremia in children with cancer: a 14-year single-center experience. *Infection* 45:327-334
17. Bass KD, Larkin SE, Paap C, Haase GM (1998) Pharmacokinetics of once-daily gentamicin dosing in pediatric patients. *J Pediatr Surg* 33:1104-1107
18. Benjamin DK, Jr., Miller WC, Bayliff S, Martel L, Alexander KA, Martin PL (2002) Infections diagnosed in the first year after pediatric stem cell transplantation. *Pediatr Infect Dis J* 21:227-234
19. Best EJ, Gazarian M, Cohn R, Wilkinson M, Palasanthiran P (2011) Once-daily gentamicin in infants and children: a prospective cohort study evaluating safety and the role of therapeutic drug monitoring in minimizing toxicity. *Pediatr Infect Dis J* 30:827-832
20. Beutel K, Simon A (2005) Diagnostic and Management of Central Venous Line Infections in Pediatric Cancer Patients. *Klin Padiatr* 217:91-100

21. Bitner-Glindzicz M, Pembrey M, Duncan A, Heron J, Ring SM, Hall A, Rahman S (2009) Prevalence of mitochondrial 1555A-->G mutation in European children. *N Engl J Med* 360:640-642
22. Bitner-Glindzicz M, Osei-Lah V, Colvin I, Sirimanna T, Lucas D, Mac Ardle B, Webb D, Shankar A, Kingston J, Jenkins L, Rahman S (2010) Aminoglycoside-induced deafness during treatment of acute leukaemia. *Arch Dis Child* 95:153-155
23. Biwersi C, Hepping N, Bode U, Fleischhack G, von Renesse A, Exner M, Engelhart S, Gieselmann B, Simon A (2009) Bloodstream infections in a German paediatric oncology unit: Prolongation of inpatient treatment and additional costs. *Int J Hyg Environ Health* 212:541-546
24. Blijlevens NM (2005) Implications of treatment-induced mucosal barrier injury. *Curr Opin Oncol* 17:605-610
25. Blufpand HN, Tromp J, Abbink FC, Stoffel-Wagner B, Bouman AA, Schouten-van Meeteren AY, van Wijk JA, Kaspers GJ, Bokenkamp A (2011) Cystatin C more accurately detects mildly impaired renal function than creatinine in children receiving treatment for malignancy. *Pediatr Blood Cancer* 57:262-267
26. Bockenhauer D, Hug MJ, Kleta R (2008) Cystic fibrosis, aminoglycoside treatment and acute renal failure: the not so gentle micin. *Pediatr Nephrol*
27. Bonventre JV (2010) next-generation biomarkers for detecting kidney toxicity. *Nat Biotechnol*
28. Boragina M, Patel H, Reiter S, Dougherty G (2007) Management of febrile neutropenia in pediatric oncology patients: a Canadian survey. *Pediatr Blood Cancer* 48:521-526
29. Brenner BM (1996) the hyperfiltration theory: a paradigm shift in nephrology. *Kidney Int* 49
30. Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abboud PA, Rubin HR (1999) Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *JAMA* 282:1458-1465
31. Caselli D (2010) Multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection in children undergoing chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 95:1612-1615
32. Castagnola E, Cesaro S, Giacchino M, Livadiotti S, Tucci F, Zanazzo G, Caselli D, Caviglia I, Parodi S, Rondelli R, Cornelli PE, Mura R, Santoro N, Russo G, De Santis R, Buffardi S, Viscoli C, Haupt R, Rossi MR (2006) Fungal infections in children with cancer: a prospective, multicenter surveillance study. *Pediatr Infect Dis J* 25:634-639
33. Castagnola E, Fontana V, Caviglia I, Caruso S, Faraci M, Fioredda F, Garre ML, Moroni C, Conte M, Losurdo G, Scuderi F, Bandettini R, Toma P, Viscoli C, Haupt R (2007) A prospective study on the epidemiology of febrile episodes during chemotherapy-induced neutropenia in children with cancer or after hemopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 45:1296-1304
34. Chan GL (1989) Alternative dosing strategy for aminoglycosides: impact on efficacy, nephrotoxicity, and ototoxicity. *Drug Intelligence Clin Pharm*
35. Chang KW, Chinosornvatana N (2010) Practical grading system for evaluating cisplatin ototoxicity in children. *J Clin Oncol* 28:1788-1795
36. Choi JJ, Moffett BS, McDade EJ, Palazzi DL (2011) Altered gentamicin serum concentrations in obese pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 30:347-349
37. Christensen EI (2001) megalin and cubilin: synergistic endocytic receptors in renal proximal tubule. *Am J Physiol Renal Physiol*
38. Ciofi Degli Atti ML (2014) An outbreak of extremely drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in a tertiary care pediatric hospital in Italy. *BMC Infect Dis* 14:494
39. Contopoulos-Ioannidis DG, Giotis ND, Baliatsa DV, Ioannidis JP (2004) Extended-interval aminoglycoside administration for children: a meta-analysis. *Pediatrics* 114:e111-118
40. Craig WA (1995) Once-daily versus multiple-daily dosing of aminoglycosides. *J Chemother* 7 Suppl 2:47-52

41. Daikos GL, Lolans VT, Jackson GG (1991) First-exposure adaptive resistance to aminoglycoside antibiotics in vivo with meaning for optimal clinical use. *Antimicrob Agents Chemother* 35:117-123
42. Daw NC (2009) Renal function after ifosfamide, carboplatin and etoposide (ICE) chemotherapy, nephrectomy and radiotherapy in children with Wilms tumour. *Eur J Cancer* 45:99-106
43. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie DGfPOuH (2016) AWMF S2K Leitlinie Diagnostik und Therapie bei Kindern mit onkologischer Grunderkrankung, Fieber und Granulozytopenie (mit febriler Neutropenie) außerhalb der allogenen Stammzelltransplantation AWMF-Registernummer 048/14, finale Version 23.01.2016. Registernummer 048-014 <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/048-014.html>
44. Deutsches Institut für Normung (DIN) (2006) DIN EN ISO 20776-1:2007-02 - Labormedizinische Untersuchungen und In-vitro-Diagnostika-Systeme - Empfindlichkeitsprüfung von Infektionserregern und Evaluation von Geräten zur antimikrobiellen Empfindlichkeitsprüfung - Teil 1: Referenzmethode zur Testung der In-vitro-Aktivität von antimikrobiellen Substanzen gegen schnell wachsende aerobe Bakterien, die Infektionskrankheiten verursachen (ISO 20776-1:2006); Deutsche Fassung EN ISO 20776-1:2006. Beuth Verlag, Berlin
45. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) (2010) Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 1.1; April 2010. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID). <http://www.srga.org/eucastwt/MICTAB/indexhtml>
46. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) (2016) EUCAST clinical breakpoint tables v. 6.0. [http://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/](http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/)
47. Fisher BT, Gerber JS, Leckerman KH, Seif AE, Huang YS, Li Y, Harris T, Torp K, Douglas R, Shah A, Walker D, Aplenc R (2013) Variation in hospital antibiotic prescribing practices for children with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 54:1633-1639
48. Fleischhack G, Schmidt-Niemann M, Wulff B, Havers W, Marklein G, Hasan C, Bode U (2001) Piperacillin, beta-lactam inhibitor plus gentamicin as empirical therapy of a sequential regimen in febrile neutropenia of pediatric cancer patients. *Support Care Cancer* 9:372-379
49. Fox E, Widemann BC, Hawkins DS, Jayaprakash N, Dagher R, Aikin AA, Bernstein D, Long L, Mackall C, Helman L, Steinberg SM, Balis FM (2009) Randomized trial and pharmacokinetic study of pegfilgrastim versus filgrastim after dose-intensive chemotherapy in young adults and children with sarcomas. *Clin Cancer Res* 15:7361-7367
50. Gaur AH, Flynn PM, Giannini MA, Shenep JL, Hayden RT (2003a) Difference in time to detection: a simple method to differentiate catheter-related from non-catheter-related bloodstream infection in immunocompromised pediatric patients. *Clin Infect Dis* 37:469-475
51. Gaur AH, Giannini MA, Flynn PM, Boudreaux JW, Mestemacher MA, Shenep JL, Hayden RT (2003b) Optimizing blood culture practices in pediatric immunocompromised patients: evaluation of media types and blood culture volume. *Pediatr Infect Dis J* 22:545-552
52. Gaur AH, Flynn PM, Shenep JL (2004) Optimum management of pediatric patients with fever and neutropenia. *Indian J Pediatr* 71:825-835
53. Gaur AH, Flynn PM, Heine DJ, Giannini MA, Shenep JL, Hayden RT (2005) Diagnosis of catheter-related bloodstream infections among pediatric oncology patients lacking a peripheral culture, using differential time to detection. *Pediatr Infect Dis J* 24:445-449
54. Gea-Banacloche JC, Opal SM, Jorgensen J, Carcillo JA, Sepkowitz KA, Cordonnier C (2004) Sepsis associated with immunosuppressive medications: an evidence-based review. *Crit Care Med* 32:S578-590
55. Germovsek E (2017) What do I need to know about aminoglycoside antibiotics? *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 102:89-93
56. Goldstein B, Giroir B, Randolph A (2005) International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 6:2-8

57. Grigull L, Beier R, Schrauder A, Kirschner P, Loening L, Jack T, Welte K, Sykora KW, Schrappe M (2003) Invasive fungal infections are responsible for one-fifth of the infectious deaths in children with ALL. *Mycoses* 46:441-446
58. Grubb A (1992) diagnostic value of analysis of cystatin c and protein hc in biological fluids. *Clin Nephrol*
59. Gudmundsson S (1994) decreased bactericidal activity during the period of the postantibiotic effect. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 34
60. Haeusler GM (2013) Antibiotic-resistant Gram-negative bacteremia in pediatric oncology patients - risk factors and outcomes. *Pediatr Infect Dis J* 32:723-726
61. Harmon WE (2009) glomerular filtration rate in children with chronic kidney disease. *clinical chemistry*
62. Haupt R, Romanengo M, Fears T, Viscoli C, Castagnola E (2001) Incidence of septicaemias and invasive mycoses in children undergoing treatment for solid tumours: a 12-year experience at a single Italian institution. *Eur J Cancer* 37:2413-2419
63. Hecker D, Lohscheller J, Bader C, Delb W, Schick B, Długaiczek J (2011) A new method to analyze distortion product otoacoustic emissions (DPOAE) in the high-frequency range up to 18 kHz using windowed periodograms. Submitted for publication
64. Helal I (2012) glomerular hyperfiltration: definitions, mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Nephrol* 8
65. Herd F, Bate J (2016) Variation in practice remains in the UK management of paediatric febrile neutropenia. *Arch Dis Child* 101
66. Hessen M (1988) Absence of postantibiotic effect in experimental pseudomonas endocarditis treated with imipenem with or without gentamicin. *J Infect Dis* 158:542-548
67. Ho KK, Bryson SM, Thiessen JJ, Greenberg ML, Einarson TR, Leson CL (1995) The effects of age and chemotherapy on gentamicin pharmacokinetics and dosing in pediatric oncology patients. *Pharmacotherapy* 15:754-764
68. Houot M (2016) Aminoglycoside use in a pediatric hospital: there is room for improvement - a before/ after study. *Eur J Pediatr*
69. Howlader N (2012) SEER Cancer statistics review 1975 - 2008. National Cancer Institute
70. Ibrahim SL (2015) low-dose gentamicin for uncomplicated enterococcus faecalis bacteremia may be nephrotoxic in children. *clin Infect Dis*
71. Inparajah M, Wong C, Sibbald C, Boodhan S, Atenafu EG, Naqvi A, Dupuis LL (2010) Once-daily gentamicin dosing in children with febrile neutropenia resulting from antineoplastic therapy. *Pharmacotherapy* 30:43-51
72. Isenberg H (2004) *Clinical Microbiology Procedures Handbook*, 2nd edn, ASM Press).
73. Jacobsson B (1995) transthyretin and cystatin c are catabolized in proximal tubular epithelial cells and the proteins are not useful as markers for renal cell carcinomas. *Histopathology*
74. Janson B (2012) Dosing of antibiotics in obesity. *Curr Opin Infect Dis* 25:634-649
75. Jenh AM, Tamma PD, Milstone AM (2011) Extended-interval aminoglycoside dosing in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 30:338-339
76. John R (2009) Renal toxicity of therapeutic drugs. *J Clin Pathol* 62:505-515
77. Karlowsky JA (1994) postantibiotic effect in pseudomonas aeruginosa following single and multiple aminoglycoside exposures in vitro. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 33
78. Kashuba AD, Nafziger AN, Drusano GL, Bertino JS, Jr. (1999) Optimizing aminoglycoside therapy for nosocomial pneumonia caused by gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 43:623-629
79. Kent A (2014) aminoglycoside toxicity in neonates: something to worry about? *Expert Rev Anti Infect Ther*
80. Knight KR, Kraemer DF, Winter C, Neuwelt EA (2007) Early changes in auditory function as a result of platinum chemotherapy: use of extended high-frequency audiometry and evoked distortion product otoacoustic emissions. *J Clin Oncol* 25:1190-1195



81. Knijnenburg SL (2013) early and late renal adverse effects after potentially nephrotoxic treatment for childhood cancer (review). the cochrane library
82. Knoderer CA, Everett JA, Buss WF (2003) Clinical issues surrounding once-daily aminoglycoside dosing in children. *Pharmacotherapy* 23:44-56
83. Kreuzer M (2016) Update: Akutes Nierenversagen im Kindesalter. *Kinder- und Jugendmedizin* 16:373-378
84. Krieter D (2013) Poster No. 189: Monitoring der Haarzellfunktion pädiatrisch-onkologischer Patienten mittels Hochtton-DPOAEs. 84 Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie eV
85. Kusaba T (2014) differentiated kidney epithelial cells repair injured proximal tubule. *PNAS*
86. Laws HJ, Ammann RA, Lehrnbecher T (2005) Diagnostic Procedures and Management of Fever in Pediatric Cancer Patients. *Klin Padiatr* 217:9-16
87. Lee J (2013) different uptake of gentamicin through TRPV1 and TRPV4 channels determines cochlear hair cell vulnerability. *experimental and molecular medicine* 45
88. Lehrnbecher T, Foster C, Vazquez N, Mackall CL, Chanock SJ (1997) Therapy-induced alterations in host defense in children receiving therapy for cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 19:399-417
89. Lehrnbecher T, Marshall D, Gao C, Chanock SJ (2002) A second look at anorectal infections in cancer patients in a large cancer institute: the success of early intervention with antibiotics and surgery. *Infection* 30:272-276
90. Lehrnbecher T, Phillips R, Alexander S, Alvaro F, Carlesse F, Fisher B, Hakim H, Santolaya M, Castagnola E, Davis BL, Dupuis LL, Gibson F, Groll AH, Gaur A, Gupta A, Kebudi R, Petrilli S, Steinbach WJ, Villarroel M, Zaoutis T, Sung L (2012) Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and/or Undergoing Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *J Clin Oncol* 30:4427-4438
91. Macher E, Dubos F, Garnier N, Delebarre M, De Berranger E, Thebaud E, Mazingue F, Leblond P, Martinot A (2010) Predicting the risk of severe bacterial infection in children with chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Pediatr Blood Cancer* 55:662-667
92. McWilliam SJ (2016) aminoglycoside-induced nephrotoxicity in children. *pediatr Nephrol*
93. Meckler G, Lindemulder S (2009) Fever and neutropenia in pediatric patients with cancer. *Emerg Med Clin North Am* 27:525-544
94. Miedema KG, Winter RH, Ammann RA, Droz S, Spanjaard L, de Bont ES, Kamps WA, van de Wetering MD, Tissing WJ (2013) Bacteria causing bacteremia in pediatric cancer patients presenting with febrile neutropenia--species distribution and susceptibility patterns. *Support Care Cancer* 21:2417-2426
95. Mingeot-Leclercq MP, Tulkens PM (1999) Aminoglycosides: nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 43:1003-1012
96. Moghadasali R (2013) mesenchymal stem cell-conditioned medium accelerates regeneration of human renal proximal tubule epithelial cells after gentamicin toxicity. *Experimental and Toxicologic Pathology*
97. Moore RD, Lietman PS, Smith CR (1987) Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *J Infect Dis* 155:93-99
98. Murray P, Baron E, Jorgensen J, Pfaller A, Tenover FC, Tenover CC (2003) *Manual of Clinical Microbiology*, 8th edn, American Society of Microbiology.
99. Musiol K (2016) renal function in children treated for central nervous system malignancies. *Childs Nerv Syst* 32
100. Nagai J, Takano M (2004) Molecular aspects of renal handling of aminoglycosides and strategies for preventing the nephrotoxicity. *Drug Metab Pharmacokinet* 19:159-170
101. Nagai J (2014) Entry of aminoglycosides into renal tubular epithelial cells via endocytosis-dependent and endocytosis-independent pathways. *biochemical pharmacology* 90

102. Neville K, Renbarger J, Dreyer Z (2002) Pneumonia in the immunocompromised pediatric cancer patient. *Semin Respir Infect* 17:21-32
103. Newby B, Prevost D, Lotocka-Reysner H (2009) Assessment of gentamicin 7 mg/kg once daily for pediatric patients with febrile neutropenia: a pilot project. *J Oncol Pharm Pract* 15:211-216
104. Newman DJ (1995) serum cystatin c measured by automated immunoassay; a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney Int*
105. Nicolau DP, Freeman CD, Belliveau PP, Nightingale CH, Ross JW, Quintiliani R (1995) Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2,184 adult patients. *Antimicrob Agents Chemother* 39:650-655
106. Pasala S (2017) how to use... serum creatinine, cystatin c and GFR. *arch Dis Child Educ Pract Ed*
107. Phillips B, Selwood K, Lane S, Skinner R, Gibson F, Chisholm JC (2007) Variation in policies for the management of febrile neutropenia in United Kingdom Children's Cancer Study Group centres. *Arch Dis Child* 92:495-498
108. Postovsky S, Ben Arush MW, Kassis E, Elhasid R, Krivoy N (1997) Pharmacokinetic analysis of gentamicin thrice and single daily dosage in pediatric cancer patients. *Pediatr Hematol Oncol* 14:547-554
109. Quiros Y (2011) an integrative overview on the mechanisms underlying the renal tubular cytotoxicity of gentamicin. *toxicological sciences*
110. Raggi C (2011) decreased renal accumulation of aminoglycoside reflects defective receptor-mediated endocytosis in cystic fibrosis and Dent's disease. *Pflugers Arch*
111. Robert Koch-Institut (2013) Bekanntmachung des Robert Koch-Institutes: Surveillance nosokomialer Infektionen sowie die Erfassung von Krankheitserregern mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen. Fortschreibung der Liste der gemäß § 4 Abs. 2 Nr. 2 Buchstabe b in Verbindung mit § 23 Abs. 4 IfSG zu erfassenden nosokomialen Infektionen und Krankheitserreger mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 56:580-583
112. Robinson P (2016) Strategies for Empiric Management of Pediatric Fever and Neutropenia in Patients with Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: A Systematic Review of Randomized Trials. *J Clin Oncol* 34:2054-2060
113. Rybak LP, Mukherjee D, Jajoo S, Ramkumar V (2009) Cisplatin ototoxicity and protection: clinical and experimental studies. *Tohoku J Exp Med* 219:177-186
114. Saban JA (2017) Previous aminoglycoside use and acute kidney injury risk in non-critically ill children. *pediatr Nephrol* 32:173-179
115. Scheinemann K, Ethier MC, Dupuis LL, Richardson SE, Doyle J, Allen U, Sung L (2010) Utility of peripheral blood cultures in bacteremic pediatric cancer patients with a central line. *Support Care Cancer* 18:913-919
116. Scheler M (2016) Erste Ergebnisse des Surveys Umgang mit Fieber bei Granulozytopenie in GPOH-Kliniken. *BFM-Plenartagung 2016 6-8 Oktober 2016, Aachen*
117. Schmitz C (2002) megalin deficiency offers protection from renal aminoglycoside accumulation. *J Biol Chem*
118. Schneider J (2010) Serum creatinine as stratified in the RIFLE score for acute kidney injury is associated with mortality and length of stay for children in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Med* 38:933-939
119. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM, Jr., Spitzer A (1976) A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 58:259-263
120. schwartz GJ (2009) new equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol*
121. Shankar SM, Jew RK, Bickert BM, Cavalieri GE, Bell LM, Lange BJ (1999) Pharmacokinetics of single daily dose gentamicin in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 21:284-288

122. Simon A (1999) Nosokomiale Rotavirus-Infektionen in der Pädiatrie. . Krankenhaushygiene und Infektionsverhütung 21:72-78
123. Simon A, Fleischhack G, Hasan C, Bode U, Engelhart S, Kramer MH (2000) Surveillance for nosocomial and central line-related infections among pediatric hematology-oncology patients. Infect Control Hosp Epidemiol 21:592-596
124. Simon A, Hasan C (2003) Infektionen in der pädiatrischen Onkologie. . Kinder- und Jugendmedizin 3:227-239
125. Simon A, Beutel K, Marklein G, Fleischhack G (2005a) Bacterial Infections in Pediatric Cancer Patients. Klin Padiatr 217:17-36
126. Simon A, Bode U, Fleischhack G, Kramer M (2005b) Surveillance of nosocomial infections in pediatric cancer patients. Am J Infect Control 33:611
127. Simon A, Bode U, Beutel K (2006a) Diagnosis and treatment of catheter-related infections in paediatric oncology: an update. Clin Microbiol Infect 12:606-620
128. Simon A, Groger N, Wilkesmann A, Hasan C, Wiszniewsky G, Engelhart S, Kramer MH, Bode U, Ammann RA, Fleischhack G (2006b) Restricted use of glycopeptides in paediatric cancer patients with fever and neutropenia. Int J Antimicrob Agents 28:417-422
129. Simon A, Bierbaum G, Engelhart S, Exner M, Kramer M, Bode U, Fleischhack G (2007) Nosokomiale Clostridium difficile-assoziierte Erkrankungen bei pädiatrisch-onkologischen Patienten - Ergebnisse einer prospektiven Surveillancestudie. Hygiene & Medizin 32:170-176
130. Simon A, Ammann RA, Bode U, Fleischhack G, Wenchel HM, Schwamborn D, Gravou C, Schlegel P, Rutkowski S, Dannenberg C, Körholz D, Laws HJ, Kramer M (2008a) Nosocomial infections in pediatric cancer patients: results of a prospective surveillance study from 7 University hospitals in Germany and Switzerland. BMC Infect Dis E-Pub May 23, 2008:70
131. Simon A, Ammann RA, Wiszniewsky G, Bode U, Fleischhack G, Besuden MM (2008b) Taurolidine-citrate lock solution (TauroLock™) significantly reduces CVAD-associated Gram positive infections in paediatric cancer patients. BMC Infectious Diseases, 8:102
132. Simon T (2002) The incidence of hearing impairment after successful treatment of neuroblastoma. Klin Padiatr 214:149-152
133. Skiada A (2011) adaptive resistance to cationic compounds in pseudomonas aeruginosa. Int J Antimicrob Agents 37
134. Skou AS, Tranebjaerg L, Jensen T, Hasle H (2014) Mitochondrial 12S ribosomal RNA A1555G mutation associated with cardiomyopathy and hearing loss following high-dose chemotherapy and repeated aminoglycoside exposure. J Pediatr 164:413-415
135. Stabuc B (2000) improved prediction of decreased creatinin clearance by serum cystatin c: use in cancer patients before and during chemotherapy. clinical chemistry
136. Staples A, LeBlond R, Watkins S, Wong C, Brandt J (2010) Validation of the revised Schwartz estimating equation in a predominantly non-CKD population. Pediatr Nephrol 25:2321-2326
137. Stark T (1999) Cisplatinototoxizität im Kindesalter. Laryngo-Rhino-Otol 78:73-76
138. Sung L, Dupuis LL, Bliss B, Taddio A, Abdoell M, Allen U, Rolland M, Tong A, Taylor T, Doyle J (2003) Randomized controlled trial of once- versus thrice-daily tobramycin in febrile neutropenic children undergoing stem cell transplantation. J Natl Cancer Inst 95:1869-1877
139. Swan SK (1997) Aminoglycoside nephrotoxicity. Semin Nephrol 17:27-33
140. Tam VH, Kabbara S (2006) comparative pharmacodynamics of gentamicin against staphylococcus aureus and pseudomonas aeruginosa. Antimicrob Agents Chemother 50
141. Tomlinson D, Gibson F, Treister N, Baggott C, Judd P, Hendershot E, Maloney AM, Doyle J, Feldman B, Sung L (2008) Challenges of mucositis assessment in children: expert opinion. Eur J Oncol Nurs 12:469-475
142. Tomlinson RJ, Ronghe M, Goodbourne C, Price C, Lilleyman JS, Das S, Saha V (1999) Once daily ceftriaxone and gentamicin for the treatment of febrile neutropenia. Arch Dis Child 80:125-131
143. Tunkel AR, Sepkowitz KA (2002) Infections caused by viridans streptococci in patients with neutropenia. Clin Infect Dis 34:1524-1529

144. van As JW (2016) platinum-induced hearing loss after treatment for childhood cancer. Cochrane Database Syst Rev 8
145. van Driest S (2015) pediatric acute kidney injury: is the addition of gentamicin worth the risk? clinical Infectious Diseases
146. Verpooten GA, Giuliano RA, Verbist L, Eestermans G, De Broe ME (1989) Once-daily dosing decreases renal accumulation of gentamicin and netilmicin. Clin Pharmacol Ther 45:22-27
147. Wallner J (2013) Albumin im Urin. pipette - swiss laboratory medicine [http://www.fmh.ch/files/pdf14/2013-12-10\\_Pipette\\_5\\_Albumin\\_im\\_Urin\\_Teil\\_1.pdf](http://www.fmh.ch/files/pdf14/2013-12-10_Pipette_5_Albumin_im_Urin_Teil_1.pdf)
148. Xiong YQ, Caillon J, Kergueris MF, Drugeon H, Baron D, Potel G, Bayer AS (1997) Adaptive resistance of Pseudomonas aeruginosa induced by aminoglycosides and killing kinetics in a rabbit endocarditis model. Antimicrob Agents Chemother 41:823-826
149. Zakova M, Pong S, Trope A, Atenafu EG, Papaioannou V, Bitnun SA, Richardson S, Schwartz S, Cox P, Parshuram C, Seto W (2014) Dose derivation of once-daily dosing guidelines for gentamicin in critically ill pediatric patients. Ther Drug Monit 36:288-294
150. Zappitelli M (2011) acute kidney injury in non-critically ill children treated with aminoglycoside antibiotics in a tertiary healthcare centre; a retrospective cohort study. Nephrol Dial Transplant

## **7. Publikationen/ Dank**

Das vorliegende Forschungsprojekt erhielt 2011 von der DGPI Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V. einen mit 2500 € dotierten Forschungsförderpreis.

Die hier untersuchte Gentamicin-Dosierung ist über den Koordinator der AWMF S2K Leitlinie; AWMF-Registernummer 048/14, Prof. Dr. med. Arne Simon, in die Leitlinie eingebracht und in einem Konsensverfahren übernommen worden.

### **Dank:**

Mein besonderer Dank geht an die gesamte Klinik für pädiatrische Onkologie und Hämatologie der Universitätsklinik Homburg. Ich danke Prof. Dr. med. N. Graf für die Möglichkeit in seiner Abteilung promovieren zu dürfen, ich danke aber auch in besonderer Weise dem gesamten restlichen Team, bestehend aus den Stationsärzten, Pflegern und Therapeuten, die mich jeder auf seine Weise unterstützten. Ich danke der Biometrie, insbesondere Frau Dipl. Stat. G. Wagenpfeil, dass sie mir stets so unkompliziert mit Rat und Hilfe zur Seite gestanden hat.

Und zuletzt mein sicherlich nie enden wollender Dank an Prof. Dr. med. A. Simon, der es geschafft hat über die gesamte Zeit an mich zu glauben, mich zu unterstützen und mit seiner unvergesslichen Art meinen Ehrgeiz wecken konnte.

## Anhang 2

Autor(in)	Studientitel	Studienziele	Design	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Best et al. 2011	Once daily Gentamicin in Infants and Children	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erfassung von Oto- und Nephrotoxizität bei tgl. Einmalgabe von Gentamicin</li> <li>• Nutzen des Hartford Nomogramms zur Risikoabschätzung/Monitoring</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• prospektiv</li> <li>• keine Kontrollgruppe</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infektionsverdacht*</li> <li>• Alter (1 Monat - 16 Jahre)</li> <li>• Genta erhalten über mind. 24 h</li> </ul> <p>*Indikation = alle Patienten mit vermuteter oder nachgewiesener bakterieller Infektion, die eine systemische Antibiotikatherapie inklusive Gentamicin (onkologische Grunderkrankung <u>kein explizites</u> Einschlusskriterium)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter &lt; 1 Monat und &gt; 16 Jahre</li> <li>• Hörstörung oder Vestibulärerkrankung</li> <li>• Nierenbeeinträchtigung (keine konkreten Angaben)</li> <li>• Allergie gegen Aminoglykoside</li> <li>• Endokarditis</li> <li>• Cystische Fibrose</li> <li>• Verbrennung</li> <li>• Aszites</li> </ul>
Inparajah et al. 2010	Once-daily Gentamicin Dosing in Children with febrile neutropenia resulting from antineoplastic therapy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluation der Dosierung von Gentamicin bei kideronkologischen Patienten anhand von Spiegelkontrollen</li> <li>• Entwicklung einer neuen Dosierungsleitlinie</li> <li>• zweitrangig: Toxizität (Serumkreatinin)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• retrospektive Analyse</li> <li>• Simulation der Zielspiegel bei angepasster Dosierung mit Pharmakokinetik-Software</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter (1 Mon-18J.)</li> <li>• Gentamicin 1 x tgl.</li> <li>• Spiegelbestimmung nach 1. Gabe</li> <li>• Fieber in Granulozytopenie bei onkologischer Grunderkrankung nach Chemotherapie</li> <li>• jeder Patient wurde nur beim ersten Gentamicin-Zyklus eingeschlossen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Febrile Granulozytopenie nach Hochdosischemotherapie und Stammzelltransplantation</li> <li>• fehlende Gentamicinspiegel</li> </ul>

Autor(in)	Studientitel	Studienziele	Design	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Newby et al. 2009	Assessment of gentamicin 7mg/kg once daily for pediatric patients with febrile neutropenia: a pilot project	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Untersuchung ob eine Gentamicin Dosis von 7mg/kg ausreicht, um den angestrebten Spitzenspiegel zu erreichen</li> <li>• Erfassen des drug-free-Intervalls (Konzentration &lt; 1 mg/L)</li> <li>• Unterschiede zwischen diversen Altersgruppen</li> </ul>	Retrospektive Kohortenstudie ohne Kontrollgruppe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kinder &lt; 17 Jahre mit febriler Granulozytopenie (Sep 2006 bis Okt 2007)</li> <li>• i.v. Gentamicin 7mg/kg/d</li> <li>• mind. 2 Gentamicin-Spiegel bestimmt</li> </ul>	Alter < 17 Jahre
Tomlinson et al. 1999	Once daily ceftriaxone and gentamicin for the treatment of febrile neutropenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Analyse der Gentamicin-Pharmakokinetik bei Kindern mit febriler Granulozytopenie</li> <li>• Entwicklung einer Strategie zur Dosierung und zum drug monitoring für ein Therapieregime, das einfach in der klinischen Anwendung ist und ein breites antibakterielles Wirkspektrum aufweist</li> </ul>	• prospektive, Beobachtungsstudie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter: 6 Mon. - 16 J.</li> <li>• febrile Granulozytopenie nach Chemotherapie</li> <li>Fieber: 1x axillär &gt; 38,5°C, oder &gt;4h axillär &gt;38°C</li> <li>Granulozytopenie: &lt; 0,5 x 10<sup>9</sup>/l</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schock</li> <li>• erhöhtes Kreatinin im Serum</li> <li>• Pseudomonasinfektion in den letzten 3 Monaten</li> </ul>

Autor(in)	Studientitel	Studienziele	Design	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Shankar et al. 1999	Pharmacokinetics of single daily dose gentamicin in children with cancer	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pharmakokinetik von Gentamicin bei Kindern mit Krebserkrankung zur Ermittlung eines Standarddosierungsschemas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• prospektive Beobachtungsstudie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit Krebserkrankung und Fieber, mit oder ohne Granulozytopenie</li> <li>• alle Patienten mit ZVK (zentralem Venenkatheter)</li> <li>• im ersten Teil der Studie 18 nicht granulozytopenische kideronkologische Patienten mit ZVK und Fieber</li> <li>• im zweiten Teil der Studie 54 kideronkologische Patienten mit ZVK (teils mit, teils ohne Granulozytopenie)</li> <li>• alle mit vermuteter, oder nachgewiesener Infektion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter &lt; 1 Jahr</li> <li>• Kreatinin im Serum &gt; 1 mg/dl</li> <li>• Stammzelltransplantation innerhalb des letzten Jahres</li> <li>• bakterielle Endokarditis (keine Daten zur Einmalgabe)</li> <li>• ausgeprägte Ödeme, Aszites, Pleuraergüsse</li> </ul>
Postovsky et al. 1997	Pharmakokinetik analysis of gentamicin thrice and single daily dosage in pediatric cancer patients	Kontrollierter Vergleich zwischen der Einmalgabe und der 3 x tgl. Gabe von Gentamicin	<ul style="list-style-type: none"> <li>• randomisierte, kontrollierte Studie</li> <li>• Verfahren der Randomisation nicht im Detail erläutert.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fieber und Granulozytopenie</li> <li>• Krebserkrankung</li> <li>• normales Serum-Krea, Urinanalyse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nephrotoxische Chemotherapie z.B. Cisplatin, Carboplatin, Ifosпамid, Carmustin; Hochdosis-MTX</li> <li>• NSAR bis zu einer Woche vor Gentamicin-Therapie</li> <li>• Anstieg des Kreatinins im Serum um mehr als 0,4mg/dl während der Gentamicin-Therapie</li> </ul>



Autor(in)	Studientitel	Studienziele	Design	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Oberkircher et al. 2019 (eigene Daten)	Qualitätssicherung der Aminoglykosid-Therapie bei Kindern und Jugendlichen mit onkologischer Therapie während Fieberepisoden	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erfassung von Oto- und Nephrotoxizität bei tgl. Einmalgabe von Gentamicin</li> <li>• Untersuchung ob eine Gentamicindosis von 250 mg/m<sup>2</sup> KOF (bzw. max. 10mg/kg) ausreicht um angestrebte Spitzenspiegel zu erreichen</li> <li>• Untersuchung, ob bei einer Gentamicindosierung von 250 mg/m<sup>2</sup> KOF ausreichend niedrige Talspiegel erreicht werden</li> <li>• Untersuchung eines potentiellen Zusammenhangs zwischen Spitzen- und Talspiegeln sowie einer Platin- bzw. Ifosfamidtherapie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• prospektiv</li> <li>• keine initiale Kontrollgruppe</li> <li>• retrospektiver Vergleich zweier Dosierungskohorten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pädiatrisch onkologische Patienten</li> <li>• Fieber und Gentamicinbehandlung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• vorbestehende Niereninsuffizienz</li> <li>• persistierende erhöhte Serumkreatininwerte (&gt;2fache der Altersnorm; Kreatininclearance &lt;70ml/min/1,73m<sup>2</sup>)</li> <li>• vorbestehende Hörminderung Grad 2 oder höher (National Cancer Institute Common Toxicity Kriterien)</li> </ul>

Autor(in)	Kerndaten	Gentamicin-Dosis	Therapiedauer in Tagen Median (IQR)	Spiegel: Zeitpunkte	Toxizitätskontrollen
Best et al. 2011	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gentamicin-Spiegel</li> <li>OAE und Audiometrie</li> <li>Serum-Kreatinin</li> <li>GFR (kalkuliert nach Schwartz bei Kindern <math>\geq 2</math> Jahre)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>7 mg/kg 1 x tgl. (max. 350 mg)</li> <li>KI 30 - 60 min</li> <li>Anpassung der Dosis nach Hartford Nomogramm</li> </ul>	5 (3 - 6)	<ul style="list-style-type: none"> <li>6 - 14 Stunden nach der 1. Gabe ("Talspiegel"; Wertebereich des genutzten Assays zwischen 0,3 und 12 mg/L)</li> <li>zusätzlich 2. Kontroll-Spiegelmessung jeweils nach 3 Gentamicin-Gaben (6 - 14 Stunden nach Gabe der 3. Gentamicindosis)</li> <li>kein definierter Ziel-Talspiegel, Orientierung am Hartford Nomogramm</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ototoxizität: OAE und Audiometrie (24 - 48 h nach 1. Gentamicingabe, Follow-up 7 - 10 Tage nach Therapieende, bei Auffälligkeiten Kontrolle durch Tonaudiometrie direkt, sowie 3 und 6 Monate nach Therapieende)</li> <li>Nephrotoxizität: Kreatinin im Serum und (<math>\geq 2</math> Jahre) GFR (Messung 6 - 14 h nach 1. Gabe, nach jeder 3. Gabe, 7 - 10 Tage nach Therapieende, Verlaufskontrolle bei Auffälligkeiten 4 Wochen nach Therapieende)</li> <li>Tubulotoxizität (Niere): nicht untersucht.</li> </ul>
Inparajah et al. 2010	<ul style="list-style-type: none"> <li>demographische Daten</li> <li>Gentamicindosis</li> <li>Blutentnahmezeiten</li> <li>Gentamicinspiegel</li> <li>Blutkulturen</li> <li>Serumkreatinin</li> <li>Komedikation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>tgl. Einmalgabe, Kurzinfusion 30min</li> <li>Zielbereich Cmax 20-25 mg/l</li> <li>ursprüngliche Dosisempfehlung</li> <li>1 Mon. - &lt; 9 J.: 10mg/kg/d</li> <li>9 J. - &lt; 12 J.: 8mg/kg/d</li> <li><math>\geq 12</math> J.: 6mg/kg/d</li> <li>neue Dosisempfehlung</li> <li>1 Mon. - &lt; 6 J.: 10,5 mg/kg/d</li> <li><math>\geq 6</math> J. w: 9,5 mg/kg/d</li> <li><math>\geq 6</math> J. m: 7,5 mg/kg/d</li> </ul> <p>für die Dosierung wurden ideale Körpergewichte (IBW) und effektive Körpergewichte (EBW) benutzt  &lt; 125% des IBW --&gt; aktuelles Gewicht wurde genutzt  <math>\geq 125\%</math> des IBW --&gt; EBW genutzt  <math>EBW = IBW + [0,4 \times (ABW - IBW)]</math></p>	keine konkreten Angaben	<ul style="list-style-type: none"> <li>eine Abnahme 3 - 6 h nach 1. Gabe</li> <li>Cmax und AUC wurden retrospektiv kalkuliert</li> <li>Ziel-AUC 60-100 mg x h/l</li> <li>Ziel: drug-free-Intervall (Spiegel &lt; 2 mg/l) von mind. 4 Stunden</li> </ul>	Nur Serum-Kreatinin

Autor(in)	Kerndaten	Gentamicin-Dosis	Therapiedauer in Tagen Median (IQR)	Spiegel: Zeitpunkte	Toxizitätskontrollen
Newby et al. 2009	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter</li> <li>• aktuelles Gewicht</li> <li>• Geschlecht</li> <li>• maligne Grunderkrankung</li> <li>• Antibiotika</li> <li>• nephrotoxische Komedikation</li> <li>• Hydrierungszustand zum Zeitpunkt der Gentamicin-Gabe</li> <li>• Gentamicin-Spiegel und extrapolierter Peakwert</li> <li>• Pharmakokinetische Parameter</li> <li>• Serumkreatinin</li> <li>• Therapiedauer</li> <li>• mikrobiologische Kulturergebnisse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Einmal täglich 7 mg/kg i.v. über 30 min</li> <li>• Zielbereich für den Spitzenspiegel 16-25 mg/l;</li> <li>• Zielbereich für das 'drug-free Intervall' &lt; 1 mg/l: 4 - 16 h</li> </ul>	Mittelwert 9,8 Tage (Range 3 - 23 d)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 und 6 Stunden nach 1. Gabe (der Zielspiegel wurde rechnerisch extrapoliert)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Serumkreatinin</li> </ul>
Tomlinson et al. 1999	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sammlung der Daten über 12 Monate</li> <li>• Blutkultur</li> <li>• Blutbild</li> <li>• Serumkreatinin</li> <li>• Gentamicinspiegel</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 7 mg/kg/d über 60 min (keine Maximaldosis)</li> <li>• absolute Dosis von 50 - 350mg</li> <li>• Kombination mit Ceftriaxon 80mg/kg/Tag (max. 4g/Tag)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nach Gruppe: A: 4 B: 7 C: 2 D: 2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 6 - 14 h nach erster Gabe</li> <li>• weitere Kontrolle alle 5 Tage</li> <li>• bei 20 Kindern (0,5-12 J.; normales Kreatinin im Serum) Versuch einer Validierung des Hartford Nomogramms#: Gentamicin Spiegel 30min, 1h, 3h und 8h nach Beginn der 1. Infusion</li> <li># (Nicolau et al. 1995)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nach 48 h Neubeurteilung der Patienten, Einteilung in Therapie-Gruppen (A-D)</li> <li>• Ototoxizität: Otoskopische Untersuchung, Tonaudiometrie bei vorhandener Compliance, nach Therapieende (mind. 2 Wochen Abstand zur Therapie)</li> <li>• Nephrotoxizität: (Serum-Kreatinin) während und nach dem Gentamicin-Zyklus</li> </ul>

Autor(in)	Kerndaten	Gentamicin-Dosis	Therapiedauer in Tagen Median (IQR)	Spiegel: Zeitpunkte	Toxizitätskontrollen
Shankar et al. 1999	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Blutkulturen</li> <li>• Gentamicin-Konzentrationen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 6 mg/kg/d, 30min KI</li> <li>• 7 mg/kg/d, 30min KI</li> </ul>	keine Angaben	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bei 6mg/kg: 0,5, 8, 16, 24 h nach 1. Gabe</li> <li>• bei 7mg/kg: 0,5, 12 h nach 1. Gabe</li> <li>• Zielbereich für den Spitzenzielspiegel: 15 - 20 mg/L</li> </ul>	keine Angaben
Postovsky et al. 1997	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Blutkulturen</li> <li>• Gentamicinkonzentration</li> <li>• Serumkreatinin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 mg/kg/d (als Einzeldosis oder in drei Gaben) als KI über 30 min</li> <li>• Kombination mit Pip-Taz 200mg/kg/d in 4 Gaben</li> </ul>	Mittelwerte 3 x tgl.: 6,6 d 1 x tgl. 7,4 d	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abnahme des Talspiegels 72 h nach 1. Gabe ('Spiegel im steady state', Spiegel vor der vierten Gabe bei Einmalgabe)</li> <li>• Spitzenspiegel Cmax 60 min nach Infusionsstart</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Serumkreatinin</li> </ul>

Autor(in)	Kerndaten	Gentamicin-Dosis	Therapiedauer in Tagen Median (IQR)	Spiegel: Zeitpunkte	Toxizitätskontrollen
Oberkircher et al. 2019 (eigene Daten)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter</li> <li>• aktuelles Gewicht</li> <li>• aktuelle Größe</li> <li>• Geschlecht</li> <li>• maligne Grunderkrankung</li> <li>• Rezidiv</li> <li>• Chemotherapie</li> <li>• nephrotoxische Komedikation</li> <li>• Gentamicindosis</li> <li>• Gentamicin-Spiegel</li> <li>• Serumkreatinin (Kreatinin-GFR)</li> <li>• Cystatin C</li> <li>• Alpha-1- Mikroglobulin</li> <li>• Albumin</li> <li>• Blutbild</li> <li>• Tonaudiometrie</li> <li>• Messung von DPOAEs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 250 mg/m<sup>2</sup> KOF</li> <li>• max. 10 mg/kg</li> <li>• als KI über 30 min</li> <li>• Kombination mit Pip-Taz 85mg/kg (max. 4,5 g); Tag 1 alle 6 h, ab Tag 2 alle 8 h</li> <li>• Zielbereiche: Spitzenspiegel: 10 - 20 mg/l Talspiegel &lt; 2 mg/l</li> </ul>	Auswertung von nur 36 Fieberepisoden möglich: Length of therapy: Median: 4d (IQR 4-5d)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Spitzenspiegel: 1 h nach der 2. Gabe des Gentamicins</li> <li>• Talspiegel: 8 - 10 h nach der 2. Gabe des Gentamicins</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ototoxizität: Audiometrie und Hochton-DPOAE, 1. Messung bei Diagnosestellung, weitere Messungen nach Platintherapie, Gentamicingabe und im Rahmen der Nachsorge</li> <li>• Nephrotoxizität: Nierenfunktionsszintigraphie bei Diagnosestellung, Kreatinin im Serum, GFR und Cystatin C bei Diagnosestellung, vor und nach jedem Gentamicinzyklus, sowie vor und nach jedem Chemotherapieblock</li> <li>• Tubulotoxizität: Albumin, Alpha-1-Mikroglobulin im Spontanurin bei Diagnosestellung, sowie vor und nach jedem Gentamicinzyklus</li> </ul>

Autor(in)	Ototoxizität	Nephrotoxizität	Patientenzahl Anzahl der Gentamicin-Zyklen Zeitraum	Alter in Jahren
Best et al. 2011	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 15\text{dB}</math> Hörverlust, auch außerhalb des Sprachbereichs</li> </ul>	<p>Definition Nephrotoxizität:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Serum-Krea-Anstieg <math>\geq 25\%</math> (<math>&lt;2</math> Jahre)</li> <li>• GFR-Abfall: <math>\geq 25\%</math> (<math>\geq 2</math> J.)</li> </ul> <p>1 nephrotoxischer Fall; reversibel --&gt; nephrotoxische Inzidenz ermittelt am Studienkollektiv: 0,94%</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 79 Patienten, die insgesamt 106 Gentamicin Behandlungszyklen erhielten. Von diesen waren 39 kinderonkologische Patienten.</li> <li>• Juni 2003 bis September 2004</li> </ul>	<p>Median 5,6 (25. und 75. Perzentile: 2,5 - 10,5) Streubreite: 1 Monat - 16 Jahre</p>
Inparajah et al. 2010	Nicht untersucht	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Serumkreatinin zu Beginn: 0,47 mg/dl (range: 0,18 - 1,18 mg/dl)</li> <li>• Serum Krea Maximum: 0,47 mg/dl (range: 0,20 - 1,44 mg/dl)</li> <li>• in 71% der Fälle stieg das Serumkrea während der Gentamicin-Therapie im Mittel 19,4% der Ausgangs Serum-Krea Werte (Median 15,2%, range: 1,3 - 96,8%)</li> <li>• 4 Patienten zeigten einen Kreatinin-Anstieg von mehr als 50%, drei davon erhielten zusätzliche nephrotoxische Medikamente (Vancomycin, Amphotericin, Aciclovir)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 111 (Patienten und Gentamicin-Zyklen)</li> <li>• April 2006 bis Januar 2008</li> </ul>	Mittelwert Alter 8,3 (1,2 - 17,6)

Autor(in)	Ototoxizität	Nephrotoxizität	Patientenzahl Anzahl der Gentamicin-Zyklen Zeitraum	Alter in Jahren
Newby et al. 2009	keine Angaben	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausgangs-Serum-Krea: Mittelwert 0,5 mg/dl</li> <li>• höchster gemessener Serum-Kreatininwert Mittelwert 0,56 mg/dl</li> <li>• kein Fall von Nephrotoxizität</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 7 Patienten</li> <li>• 17 Gentamicinzyklen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 - 16</li> <li>• Altersgruppen: 5 Patienten 3-5 Jahre 2 Patienten 14 bzw. 16 Jahre</li> </ul>
Tomlinson et al. 1999	Definition Ototoxizität <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vestibulotoxizität: Schwindel mit Übelkeit/ Erbrechen, Gangunsicherheit oder Nystagmus</li> <li>• Audiometrie: Verlust von &gt; 20 dB auf mind. einem Ohr (0,25; 0,5; 1; 2; 4 und 8 kHz)</li> </ul>	Definition Nephrotoxizität: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anstieg des Serum-Kreatinins um mehr als 50% des Ausgangswertes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 59 Pat. (m = 31; w = 28)</li> <li>• 113 Episoden (110 Gentamicin-Messungen)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0,5 - 16 (Median 5,7 Jahre)</li> </ul>

Autor(in)	Ototoxizität	Nephrotoxizität	Patientenzahl Anzahl der Gentamicin-Zyklen Zeitraum	Alter in Jahren
Shankar et al. 1999	keine Angaben	keine Angaben	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 6mg/kg: 18 Patienten</li> <li>• 7mg/kg: 54 Patienten; 73 Episoden</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 6mg/kg mittleres Alter: 6,1 (2 - 12,5)</li> <li>• 7mg/kg mittleres Alter: 6,2 (1,6 - 18)</li> </ul>
Postovsky et al. 1997	nicht untersucht	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mittleres Serumkreatinin vor und nach der Gentamicin-Therapie: 1 x tgl-Gruppe: 0,54 mg/dl und 0,60 mg/dl 3 x tgl-Gruppe: 0,57 mg/dl und 0,56 mg/dl</li> <li>• keine Nephrotoxizität beobachtet</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 52 Patienten</li> <li>• 30 erhielten Genamicin 3 x tgl.</li> <li>• 22 Patienten erhielten Gentamicin 1xtgl.</li> <li>• 152 Gentmicin-Spiegel</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mittleres Alter: 6,6 Jahre vs. 7,7 Jahre (3xtgl:1xtgl)</li> </ul>



Autor(in)	Ototoxizität	Nephrotoxizität	Patientenzahl Anzahl der Gentamicin-Zyklen Zeitraum	Alter in Jahren
Oberkircher et al. 2019 (eigene Daten)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Nicht Teil dieser Doktorarbeit, siehe Dissertation von Dorothée Krieter 2014</i></li> <li>• <i>--&gt; signifikanter Abfall der DPOAE-Amplitude in der Gruppe der Platin-behandelten Patienten, kein signifikanter Unterschied durch eine zusätzliche Aminoglykosidtherapie</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• in allen Gentamicin-Behandlungsfällen wurden Kreatinin und die Kreatinin-GFR ermittelt</li> <li>• medianer Kreatininwert 0,4 mg/dl (range: 0,3 - 0,5 mg/dl), mediane Kreatinin-GFR 189 ml/min (range: 168 - 244 ml/min)</li> <li>• in 27 Gentamicin-Behandlungsfällen wurde zeitgleich das Cystatin C und die Cystatin-C-GFR ermittelt</li> <li>• medianer Cystatin C Wert 0,8 mg/l (range: 0,6 - 0,9 mg/l), mediane Cystatin C GFR 186 ml/min (range: 123 - 245)</li> <li>• Serum-Kreatinin in 4 % der Fälle oberhalb der Altersnorm, Cystatin C in 19 % der Fälle oberhalb der Altersnorm</li> <li>• eine reduzierte GFR (&lt; 90 ml/min) lag nur in 2 von 69 Behandlungszyklen vor</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 32 kideronkologische Patienten</li> <li>• 69 Gentamicin-Behandlungszyklen</li> <li>• Februar 2011 bis August 2013</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• medianes Alter 8 Jahre (range: 5 - 13 Jahre)</li> </ul>

Autor(in)	Sonstiges	Ergebnisse Gentamicinspiegel
Best et al. 2011	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 61% onkologische Grunderkrankung</li> <li>• Naranjo Algorithmus zur Kausalitätsabschätzung der Toxizität: Algorhythmus, der von einem Expertenpanel angewendet wird und einen Zusammenhang zwischen Toxizität und Gentamicin untersucht.</li> </ul> <p>266 teilnahmeberechtigte Patienten, davon 61 ausgeschlossen, 79 Patienten eingeschlossen und ausgewertet; 106 Gentamicin-Zyklen</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kein abnormen Gentamicin-Spiegel (alle <math>\leq 0,6</math> mg/L nach 14h)</li> </ul> <p>20/188 Messungen wurden 14 h nach Gabe ermittelt (außerhalb des Zeitrahmens zur Anwendung des Hartford Nomogramms), 19 davon <math>&lt; 0,6</math> ml/l</p>
Inparajah et al. 2010	<p>Festlegung der Cmax orientierte sich am 8-10 fachen der in vitro MHK für <i>P. aeruginosa</i> (2mg/l); 25mg/l als obere Grenze</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cmax nach ursprünglicher Dosierung: 51% unter dem Zielbereich</li> <li>• signifikanter Zusammenhang zwischen Alter und Geschlecht bezüglich Verteilungsvolumina und Clearance</li> <li>• kritische Grenze für signifikanten Zusammenhang: 5,75 Jahre</li> <li>• Geschlecht erst oberhalb dieser Grenze ausschlaggebend (höheres Vd und höhere Cl/kg bei Mädchen)</li> </ul> <p>--&gt; statistische Simulation eines neuen Dosierungsschemas</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• erste Simulation Dosierung nach aktuellem Körpergewicht</li> <li>• zweite Simulation Dosierung nach ABW bzw. EBW</li> <li>• mit der zweiten Dosierungssimulation (Berücksichtigung Alter, Geschlecht, EBW) lagen 73% im abgestrebten Ziel-Cmax oder drüber</li> <li>• unterhalb des Ziel-Cmax lagen:</li> </ul> <p>22% <math>&lt; 6</math> Jahre  35% <math>\geq 6</math> Jahre weiblich  28% <math>\geq 6</math> Jahre männlich</p>

Autor(in)	Sonstiges	Ergebnisse Gentamicinspiegel
Newby et al. 2009	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Granulozytopenie = Granulozyten <math>&lt; 0.9 \times 10^9/l</math></li> <li>• Patientengewicht 12 - 67 kg</li> <li>• ausschließlich Patienten mit ALL</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mittlere initiale Gentamicindosis: 6,8 mg/kg/d (Range 6 - 7 mg/kg/d)</li> <li>• in neun Fällen erfolgte eine Dosisanpassung</li> <li>• Mittler Gentamicin-Spiegel (Range) in mg/L               <ul style="list-style-type: none"> <li>- nach 2h : 8,1 (2,9 - 16,6)</li> <li>- nach 6h: 1,9 (0,5 - 4,5)</li> </ul> </li> <li>• "extrapolated peak" 16,9 (5,2 - 28,3)</li> <li>• der Zielbereich für die Cmax wurde in 53% unterschritten</li> <li>• mittlere Zeitspanne <math>&lt; 1\text{mg/l}</math> : 15,7 Stunden (Range: 9 - 18,8 h)</li> <li>• bei 59% war das 'drug free interval' zu lang</li> </ul>
Tomlinson et al. 1999	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Granulozytopenie = Granulozyten <math>&lt; 0,5 \times 10^9/L</math></li> <li>• Reevaluation nach 48 Stunden zur Einteilung in 4 Gruppen (A-D)</li> <li>A: entfiebert, Kulturen negativ → Antibiotika ab sobald 48h fieberfrei</li> <li>B: entfiebert, Kulturen positiv, aber in vitro sensitiv auf eines oder beide Antibiotika → bei grampositivem Erreger mind. 7 Tage, bei gramnegativem Errger mind. 10 Tage Therapie</li> <li>C: weiterhin Fieber, resistenter Keim in BK → gezielte Umstellung der Therapie</li> <li>D: weiterhin Fieber, negative Kulturen → Umstellung 3x tgl. Ceftazidim + Vancomycin/ oder Teicoplanin</li> <li>• i.v. Amphotericin bei Fieber <math>&gt; 5d</math> oder Nachweis einer Pilzinfektion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• keine Intervallanpassungen nötig (alle Gentamicin-Spiegel lagen unter dem Zielbereich des Hartfordnomogramms nach 24 Stunden (<math>&lt; 3,8 \text{ mg/l}</math>) abgenommen 6 - 14h nach Infusion))</li> </ul> <p>--&gt; Das Diagramm kann auf Kinder übertragen werden.</p>

Autor(in)	Sonstiges	Ergebnisse Gentamicinspiegel
Shankar et al. 1999	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fieber: &gt; 38,5°C oral/axillär (1x gemessen) oder &gt; 38°C 3x gemessen in 24h</li> <li>• Granulozytopenie: Granulozyten &lt; 0,5 x 10<sup>9</sup>/l</li> <li>• 7 mg-Gruppe: positive BKs bei 46/54 Patienten; 18 davon mit gramnegativem Erreger</li> </ul> <p>alle außer einem erfolgreich behandelt (<i>Achromobacter xylosoxidans</i> ohne klinisches Ansprechen auf Antibiotika)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zusätzliche Antibiotika: Ceftazidim, Oxacillin oder Vancomycin (wg. ZVK)</li> </ul>	<p>Spitzenspiegel</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 6mg/kg: 13,3 ± 4 mg/L</li> <li>• 7mg/kg: 17,2 ± 3,9 mg/L</li> <li>• 7mg/kg &lt;5 Jahre 16,1 ± 3,5 mg/L</li> <li>• 7mg/kg &gt;5 Jahre 18,2 ± 3,9 mg/L</li> <li>• in der 6mg/kg Gruppe wurden nur in 33% die angestrebten Spitzenspiegel erreicht</li> <li>• bei 7mg/kg: 67% der Kinder &lt; 5 Jahre und 84% der Kinder ≥ 5 Jahre erreichten den angestrebten Spitzenspiegel</li> </ul> <p>Talspiegel</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 6m/kg nach 16h 0,3 ± 0,2 mg/L</li> <li>• 7mg/kg nach 12h 0,9 ± 0,7 mg/L</li> <li>• alle Gentamicinspiegel (abgenommen 6 - 14h nach Infusion) lagen unter dem 24h-Spiegel des Hartford Nomograms (&lt; 1 - 3,8 mg/l), daher keine Intervallanpassungen nötig</li> </ul>
Postovsky et al. 1997	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Granulozytopenie = Granulozyten &lt; 0,5 x 10<sup>9</sup>/L</li> <li>• Temperatur &gt; 38°C und Granulozytopenie nach 4 Tagen = fehlendes Ansprechen (5 Kinder wurden daher von Gentamicin auf Amikacin umgesetzt)</li> </ul> <p>3/30 aus 3xtgl. Gruppe 2/22 aus 1xtgl. Gruppe</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mittleres Gewicht: 24,1 kg vs. 28,2 kg (3xtgl:1xtgl)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Spitzenspiegel: 3 x tgl: 1,2 - 10 mg/L 1 x tgl.: 3,3 - 22 mg/L</li> <li>• Talspiegel: 3 x tgl.: 0,2 - 3,3 mg/L 1 x tgl.: 0,1 - 0,6 mg/L</li> <li>• in der 3 x tgl. Gruppe hatten die Patienten nur in 44% einen Spitzenspiegel über 6 mg/L</li> <li>• in der 1x tgl. Gruppe lag der Spitzenspiegel in 77% über 10 mg/L und die Talspiegel waren signifikant niedriger</li> <li>• signifikant verlängerte Eliminationshalbwertszeit und Eliminationsrate des Gentamicins, in der 1xtgl-Gruppe</li> </ul>

Autor(in)	Sonstiges	Ergebnisse Gentamicinspiegel
Oberkircher et al. 2019 (eigene Daten)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tubulotoxizität: bei 16 Patienten wurden Alpha-1-Mikroglobulin und Albumin innerhalb von 48h nach 1. Gentamicingabe gemessen</li> <li>• medianer alpha-1-Mikroglobulin Wert 8,6 mg/l (range: 6,9 - 14,4 mg/l)</li> <li>• medianer Albuminwert 6,3 mg/l (range: 3,8 - 9,7 mg/l)</li> <li>(• Normwerte: Alpha-1-Mikroglobulin: &lt; 12 mg/l, Albumin &lt; 30 mg/l)</li> <li>• Alpha-1-Mikroglobulin in 26% oberhalb der Norm</li> <li>Albumin in 9 % oberhalb der Norm</li> <li>• Einzealanalyse der 6 tubulotoxisch auffälligen Patienten: 5 Patienten reversibler Anstieg der tubulotixischen Parameter, nur 1 Fall mit persistierender Mikroalbuminurie, eine kausale Abgrenzung zur Ifosfamidtherapie war nicht möglich</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 65% der Patienten erreichten angestrebte Spitzenspiegel bei Dosierung nach Standard</li> <li>• 36% erreichten angestrebte Spitzenspiegel bei Dosisabweichung &gt;20%</li> <li>• signifikante Unterschiede der medianen Spitzenspiegeln in den zwei Gruppen (Gentamicindosierung nach Studienprotokoll und Gentamicindosierung mit Dosisabweichung von mehr als 20% unterhalb des Regimes) Median: 15,2 mg/l vs. 9,9 mg/l</li> <li>• kein signifikanter Unterschied in den Talspiegeln zwischen den zwei Dosisgruppen</li> <li>• ABER: signifikanter Unterschied zwischen verschiedenen Altersklassen in den Talspiegeln innerhalb der Standarddosierung, &gt; 12 jährige zeigen höhere Talspiegel als &lt; 12 jährige</li> <li>• kein signifikanter Zusammenhang zwischen zusätzlich applizierten Chemotherapeutika und Gentamicinbehandlung; Ausnahme Patientenkollektiv die Platinderivate erhielten, hier lagen die Talspiegel signifikant tiefer</li> </ul>

Autor(in)	Ergebnisse Toxizität	Statistik	Anmerkungen
Best et al. 2011	<p>2 Patienten mit signifikantem irreversiblen Hochtondefizit (<math>\geq 15\text{dB}</math>)</p> <p>3 weitere Patienten zeigten Auffälligkeiten in der OAE, es erfolgte keine Messung der Tonaudiometrie</p> <p>1 Pat. mit reversibler Nephrotoxizität (dieser Patient wurde zusätzlich für 7 Tage mit Vancomycin behandelt)</p> <p>Ein Patient mit Ototoxizität hatte ein Neuroblastom und Cisplatin-haltiger Chemotherapie. In dieser Patientengruppe liegt die Inzidenz von Hochtonschwerhörigkeit nach Platin-haltiger Chemotherapie bei mindestens 20%.</p> <p>Der zweite Patient hatte ein Medulloblastom und ebenfalls eine Cisplatin-haltige Chemotherapie.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Powerkalkulation: <math>n \geq 96</math> Behandlungszyklen</li> <li>• 30% Verlust angenommen</li> <li>&gt; Kollektiv 130 Fälle</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Test Ototoxizität durchgeführt bei 88% (im Median zuletzt 17d nach Therapieende)</li> <li>• Test Nephrotoxizität: durchgeführt bei 92% (im Median zuletzt 12d nach Therapieende)</li> </ul> <p>1. nahezu komplettes follow-up laut Autoren, ABER von 5 auffälligen Patienten (OAEs) nur in zwei Fällen komplette Tonaudiometrie;</p> <p>2. fehlende Kontrollgruppe, kausaler Zusammenhang Ototox und Genta durch Naranjo-Algorhythmus ist kein validiertes Verfahren.</p> <p>Im Expertenpanel zur Beurteilung der Kausalität gab es interessanterweise keinen Kinderonkologen.</p> <p>3. fehlende Messung der Tubulotoxizität (Urinparameter)</p>
Inparajah et al. 2010	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anstieg des Serum-Krea während Gentamicin-Therapie bei 71% der Pat. (Mittelwert 19 %; Median 15 %; 25. und 75. Perzentile: 1-97%)</li> <li>• bei 4 Pat. mit nephrotoxischer Komedikation: Anstieg &gt;50%. Keine Aussagen über Reversibilität.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• vier Altersgruppen (&lt; 4J.; 4 - &lt; 9J.; 9 - &lt; 12J.; <math>\geq 12\text{J.}</math>)</li> <li>• Powerkalkulation: minimale Patientenzahl pro Altersklasse <math>n=30</math> (bei den älteren Kindern nicht erreicht)</li> <li>• deskriptive Statistik (Median, Quartile, ...)</li> <li>• Student t Test</li> <li>• Varianzanalyse</li> <li>• Mann-Whitney Test</li> </ul>	<p>Mathematisch kalkulierte Cmax und Talpiegel.</p>

Autor(in)	Ergebnisse Toxizität	Statistik	Anmerkungen
Newby et al. 2009	Anstieg des Serumkreatinins im Mittel um 0,06 mg/dl, kein Nachweis von Nephrotoxizität	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zur Kalkulation der individuellen pharmakokinetischen Parameter wurde ein Einkompartimentmodell benutzt</li> </ul>	Patientenzahl und Anzahl der untersuchten Gentazyklen zu klein für sinnvolle Analysen fehlendes Patientenkollektiv zwischen 9 und 12 Jahren
Tomlinson et al. 1999	<ul style="list-style-type: none"> <li>• in 2 Fällen (2%) reversibler Anstieg des Serumkreatinins um mehr als 50%; Normalisierung innerhalb von 14d; bei allen anderen stabiles Krea im Mittel um 0,6 mg/dl</li> <li>• keine Vestibulartoxizität (Tinnitus, Nystagmus, Gangunsicherheit)</li> <li>• 3 Kinder zeigten auf einem Ohr Hochtonverlust von 20 - 30 dB in Audiometrie; alle drei Kinder hätten zusätzliche ototoxische Medikamente erhalten (nicht konkret aufgeschlüsselt)</li> </ul> Fazit der Autoren: bei normalem Serum-Kreatinin, kurzer Thrapiedaur (< 5 d) und ohne Komedikation mit anderen nephrotoxischen Substanzen keine Gentamicin-Spiegelkontrolle erforderlich	Validierung' des Hartford Nomogramms: Nach der Infusion von 7 mg/kg: Peak-Serum Konzentration von 5,2 - 37,2 mg/L 30 - 60 min nach Infusionsende nach 8 Stunden lagen alle Werte unterhalb der 24h-Linie des Hartford-Nomogramms	<ul style="list-style-type: none"> <li>• in 29 Episoden (25% aller Episoden) war die Blutkultur positiv.</li> <li>• unter diesen Erregern fanden sich keine Gentamicin-resistenten Isolate</li> <li>• in 76% von 113 Episoden zeigten die Patienten ein Ansprechen auf Gentamicin 1 x tgl. (Gruppe A, B und 9 Patienten mit Gentamicin in Kombination mit einem anderen Breitspektrum-Antibiotikum)</li> <li>• keine Aussage, ob ein Zusammenhang zwischen den erreichten Spitzenspiegeln und dem Therapieansprechen besteht.</li> <li>• 10% (3/30) zeigten audiometrisch messbare Hörverluste, es fehlen jedoch audiometrische Untersuchungen vor der Genatmicin-Gabe und die Patienten erhielten andere potentiell ototoxische Substanzen. Der Zusammenhang zwischen Gentamicin und Hochtonverlust bleibt unklar.</li> </ul>

Autor(in)	Ergebnisse Toxizität	Statistik	Anmerkungen
Shankar et al. 1999	keine Angaben	<ul style="list-style-type: none"> <li>• lineare Regressionsanalyse mit einem Einkompartiment-Modell (PK)</li> <li>• two tailed t-test</li> </ul>	<p>Extrem hoher Anteil der Patienten mit positiver Blutkultur (46/57).</p> <p>Sehr hoher Anteil gramnegativer Infektionserreger. Keine Angaben zur Gentamicin-MHK der gramnegativen Infektionserreger.</p> <p>(P. aeruginosa, E. coli, Enterobacter spp, Acinetobacter spp, Klebsiella spp, Citrobacter spp und Achromobacter xylosoxidans)</p>
Postovsky et al. 1997	keine Nephrotoxizität beobachtet	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Einkompartiment-Modell der Verteilung</li> <li>• Wilcoxon-Test</li> </ul>	<p>NSAR bis zu einer Woche vor Gentamicin-Therapie ist ein sehr unrealistisches Ausschlusskriterium für kideronkologische Patienten</p> <p>9 Kinder mit E.coli in der Blutkultur (nur eine Spezies?), ansonsten keine konkreten Angaben zu den Isolaten</p>



Autor(in)	Ergebnisse Toxizität	Statistik	Anmerkungen
Oberkircher et al. 2019 (eigene Daten)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• keine signifikante DPOAE-Amplitudenverschlechterung durch Aminoglykosidgabe erkennbar</li> <li>• erhöhtes Serumkreatinin in 4% der Fälle, erhöhtes Cystatin C in 19% der Fälle, reduzierte GFR unterhalb von 90ml/min in zwei Fällen (3%)</li> </ul> <p>--&gt; keine klinisch eindeutige Reduktion der glomerulären Filtrationsleistung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 26% erhöhte Alpha-1-Mikroglobulin Ausscheidung, 9% erhöhte Albuminausscheidung</li> </ul> <p>--&gt; in 5 von 6 Fällen reversible Pathologie; in einem Fall persistierende Mikroalbuminurie, eine kausale Zuordnung zum Aminoglykosid ist bei zeitgleicher Ifosfamidtherapie nicht sicher möglich</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mann-Whitney-U-Test</li> <li>• Kruskal-Wallis-Test</li> <li>• exakter Test von Fisher</li> <li>• deskriptive Statistik (Median, Quartile,...)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zum Teil sehr kleine Fallzahlen, dies betrifft vor allem die einzelnen Altersgruppen (im Besonderen die Gruppe &lt; 6 Jahre)</li> <li>• bei höheren Fallzahlen wären vermutlich häufiger statistisch signifikante Unterschiede entstanden --&gt; multizentrische Studie</li> </ul>